

(19)日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-246932

(43)公開日 平成5年(1993)9月24日

(51)IntCl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 C 49/835		6917-4H		
A 6 1 K 31/12	A B E	8413-4C		
31/135		8413-4C		
C 0 7 C 49/84	E	6917-4H		
225/22		7457-4H		

審査請求 未請求 請求項の数2(全 16 頁)

(21)出願番号 特願平4-47012

(22)出願日 平成4年(1992)3月4日

(71)出願人 000152952

株式会社日本ハイボックス  
東京都八王子市松ヶ谷1759番地

(72)発明者 佐藤 利夫

徳島県徳島市丈六町長尾57番3号

(72)発明者 松本 仁

徳島県徳島市八万町下福万125-22

(72)発明者 新納 靖規

徳島県徳島市南末広町4-33-206

(74)代理人 弁理士 中村 静男

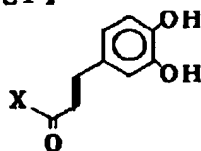
(54)【発明の名称】 3, 4-ジヒドロキシカルコン誘導体

(57)【要約】

【目的】医薬品原料等として有用な新規3, 4-ジヒドロキシカルコン誘導体を提供する。また、新規な抗炎症剤を提供する。

【構成】新規3, 4-ジヒドロキシカルコン誘導体は、一般式(1)

【化1】

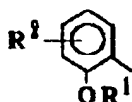


(I)

位のOH基を除く)である)で示される置換フェニル基である]で示される化合物またはその塩からなる。また、本発明の抗炎症剤は、上記一般式(1)で示される化合物またはその塩からなる3, 4-ジヒドロキシカルコン誘導体を有効成分として含有する。

【式中、Xは例えば下式(i)、

【化2】



(i)

(式中、R<sup>1</sup> は水素原子またはアルキル基であり、R<sup>2</sup> はアルキル基、アルコキシ基、またはOH基(但し4-

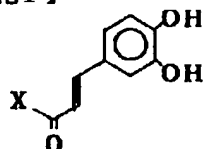
Best Available Copy

1

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(I)

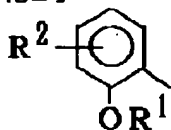
【化1】



(I)

【式中、Xは下式(i)、

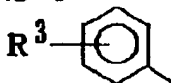
【化2】



(i)

(式中、R<sup>1</sup> は水素原子またはアルキル基であり、R<sup>2</sup> はアルキル基、アルコキシ基、またはOH基(但し4-位のOH基を除く)である)下式(ii)、

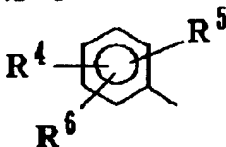
【化3】



(ii)

(式中、R<sup>3</sup> はアルキル基、アルコキシ基、またはジメチルアミノ基である)下式(iii)、

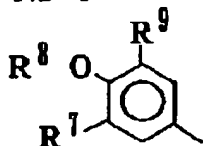
【化4】



(iii)

(式中、R<sup>4</sup> およびR<sup>5</sup> はアルキル基であり、R<sup>6</sup> は水素原子またはアルキル基である)または下式(iv)

【化5】



(iv)

(式中、R<sup>7</sup> はアルコキシ基、R<sup>8</sup> は水素原子またはアルキル基、R<sup>9</sup> は水素原子またはアルコキシ基である)で示される置換フェニル基である]で示される化合物またはその塩からなる3,4-ジヒドロキシカルコン誘導体。

【請求項2】 請求項1に記載の3,4-ジヒドロキシカルコン誘導体を有効成分として含有する抗炎症剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、カルコン誘導体およびカルコン誘導を含有する薬剤に係り、特に3,4-ジヒドロキシカルコン誘導体およびこれを含有する抗炎症剤

10

20

30

40

に関する。

【0002】

【背景技術】3,4-ジヒドロキシカルコンおよびその誘導体には、食用油の酸化を抑制する作用があることが知られている[Food Chemistry (1983,12,) 205 ~ 212]。また、特開昭61-76433号公報には、3-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-1-(2,3,4-トリメトキシフェニル)-2-アロペン-1-オン[=3,4-(2',3',4'-トリメトキシ)ジヒドロキシカルコン]が抗アレルギー作用を有していることが開示されており、特開昭63-297847号公報には、2',3',3,4-テトラヒドロキシカルコンが多価抗炎症作用を有していることが開示されている。

【0003】さらに、in vitroの実験結果によるものではあるが、3,4-ジヒドロキシカルコンおよび、2',3,4-トリヒドロキシカルコン、4',3,4-トリヒドロキシカルコン、2',4',3,4-テトラヒドロキシカルコン等の3,4-ジヒドロキシカルコン誘導体には、炎症に関与する酵素に対する阻害作用があることが明かとなっている[PROSTAGLANDINS (1985,30(3)357)]。このように、種々の3,4-ジヒドロキシカルコン誘導体について、その活性の研究がなされている。

【0004】

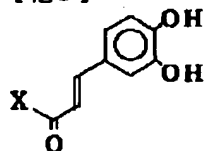
【発明の目的】本発明の第1の目的は、医薬品原料等として有用な新規3,4-ジヒドロキシカルコン誘導体を提供することにある。また本発明の第2の目的は、新規な抗炎症剤を提供することにある。

【0005】

【目的を達成するための手段】本発明者らは、3,4-ジヒドロキシカルコン誘導体に関して鋭意研究した結果、ある種の3,4-ジヒドロキシカルコン誘導体が、抗炎症作用(特に外用抗炎症作用)、哺乳類の細胞膜の酸化を抑制する作用、シクロオキシゲナーゼ阻害作用およびリボキシゲナーゼ阻害作用の少なくとも1つを有することを見出し、本発明を完成するに至った。

【0006】すなわち、上記第1の目的を達成する本発明の新規3,4-ジヒドロキシカルコン誘導体は、一般式(I)

【化6】



(I)

【式中、Xは下式(i)、

【化7】

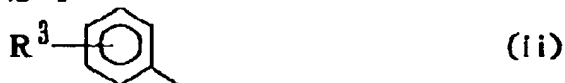
50

3



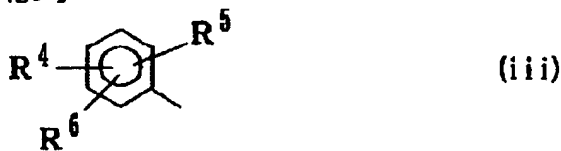
(式中、R<sup>1</sup> は水素原子またはアルキル基であり、R<sup>2</sup> はアルキル基、アルコキシ基、またはOH基(但し4-位のOH基を除く)である) 下式(ii)、

【化8】



(式中、R<sup>3</sup> はアルキル基、アルコキシ基、またはジメチルアミノ基である) 下式(iii)、

【化9】



(式中、R<sup>4</sup> およびR<sup>5</sup> はアルキル基であり、R<sup>6</sup> は水素原子またはアルキル基である) または下式(iv)

【化10】



(式中、R<sup>7</sup> はアルコキシ基、R<sup>8</sup> は水素原子またはアルキル基、R<sup>9</sup> は水素原子またはアルコキシ基である) で示される置換フェニル基である] で示される化合物またはその塩からなる。

【0007】また、上記第2の目的を達成する本発明の抗炎症剤は、上述した本発明の3, 4-ジヒドロキシカルコン誘導体を有効成分として含有するものである。

【0008】以下、本発明を詳細に説明する。まず、本発明の3, 4-ジヒドロキシカルコン誘導体について説明すると、このカルコン誘導体は上記一般式(I)で示される化合物またはその塩からなる。ここで、一般式(I)中のXが下式(i)

【化11】



(式中、R<sup>1</sup> は水素原子またはアルキル基であり、R<sup>2</sup> はアルキル基、アルコキシ基、またはOH基(但し4-位のOH基を除く)である) で示される置換フェニル基である場合、R<sup>1</sup> またはR<sup>2</sup> としてのアルキル基の具体

4

例としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基等が挙げられる。R<sup>1</sup> およびR<sup>2</sup> が共にアルキル基である場合、これらのアルキル基は同一であってもよいし、異なってもよい。また、R<sup>2</sup> としてのアルコキシ基の具体例としては、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基等が挙げられる。

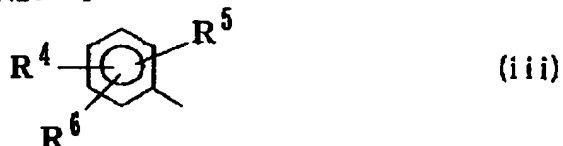
【0009】アルキル基の上記具体例は、一般式(I)中のXが下式(ii)、

【化12】



(式中、R<sup>3</sup> はアルキル基、アルコキシ基、またはジメチルアミノ基である) 下式(iii)、

【化13】



(式中、R<sup>4</sup> およびR<sup>5</sup> はアルキル基であり、R<sup>6</sup> は水素原子またはアルキル基である) または下式(iv)

【化14】



(式中、R<sup>7</sup> はアルコキシ基、R<sup>8</sup> は水素原子またはアルキル基、R<sup>9</sup> は水素原子またはアルコキシ基である) で示される置換フェニル基である場合のR<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、またはR<sup>8</sup> としてのアルキル基の具体例でもある。同様に、アルコキシ基の上記具体例は、一般式(I)中のXが上記式(ii)、(iii)、または(iv)で示される置換フェニル基である場合のR<sup>3</sup>、R<sup>7</sup>、またはR<sup>9</sup> としてのアルコキシ基の具体例でもある。

【0010】上記一般式(I)で示される新規化合物の製造は、例えば、3, 4-ジヒドロキシベンズアルデヒドと、フェニル基に所定の置換基を有する置換アセトフェノンとを、アルコール性反応溶媒中でアルカリ土類金属水酸化物の存在下または酸性条件下に縮合させることにより行なうことができる。

【0011】上述の方法等により製造することができる前記一般式(I)のカルコン誘導体はいずれも、抗炎症作用(特に外用抗炎症作用)、哺乳類の細胞膜の酸化を抑制する作用、シクロオキシゲナーゼ阻害作用およびリポキシゲナーゼ阻害作用の少なくとも1つを有する。したがって、抗炎症剤特に外用抗炎症剤の原料として有用

10

20

30

40

50

である。さらには、細胞保護剤、シクロオキシゲナーゼ阻害剤、またはリボキシゲナーゼ阻害剤等の医薬品原料等としても有用である。

【0012】また、前記一般式(1)で示される化合物の塩(例えばナトリウム塩やカリウム塩)からなるカルコン誘導体も、一般式(1)で示されるカルコン誘導体と同様に、抗炎症作用(特に外用抗炎症作用)、哺乳類の細胞膜の酸化を抑制する作用およびリボキシゲナーゼ阻害作用の少なくとも1つを有する。したがって、この塩も、抗炎症剤特に外用抗炎症剤の原料として有用である他、細胞保護剤、シクロオキシゲナーゼ阻害剤またはリボキシゲナーゼ阻害剤等の医薬品原料等として有用である。なお、これらの塩は常法により製造することができる。

【0013】次に、本発明の抗炎症剤について説明すると、この薬剤は、前述したように前記一般式(1)で示される化合物またはその塩からなる3,4-ジヒドロキシカルコン誘導体を有効成分として含有する。

【0014】本発明の抗炎症剤は、外用薬とした場合に特に有用である。外用薬とする場合の剤型の具体例としては、軟膏、液剤(透明に溶けたもの、乳濁性のもの、懸濁性のものを含む。以下同じ。)、坐剤、点眼剤、貼付剤等が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0015】また、本発明の抗炎症剤は内服薬としてもよく、この場合の剤型の具体例としては、錠剤、カプセル剤、粒剤、散剤、細粒剤、丸剤、トローチ剤、シロップ、液剤等が挙げられるが、これらに限定されるものではない。さらに、本発明の抗炎症剤は、注射剤として用いてもよい。

【0016】本発明の抗炎症剤は、前記一般式(1)で示される化合物またはその塩からなる3,4-ジヒドロキシカルコン誘導体と、製剤化の際に通常使用される無毒性の賦形剤、結合剤、滑沢剤、崩壊剤、防腐剤、等張化剤、安定化剤、分散剤、酸化防止剤、着色剤、香味剤、緩衝剤等の添加剤とを使用して、公知の方法により製造することができる。製剤化の際に使用される添加剤の種類は目的とする薬剤の剤型等に応じて異なるが、無毒性の添加剤の具体例としては、例えば、でんぷん、ゼラチン、ブドウ糖、乳糖、果糖、マルトース、炭酸マグネシウム、タルク、ステアリン酸マグネシウム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、アラビアゴム、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ワセリン、カーボワックス、グリセリン、エタノール、シロップ、塩化ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、リン酸ナトリウム、クエン酸、ポリビニルピロリドン、水等が挙げられる。

【0017】本発明の抗炎症剤中における本発明化合物(3,4-ジヒドロキシカルコン誘導体)の含有量は、

その剤型や用途等に応じて異なるが、一般に0.01~99重量%の濃度で含有していることが望ましい。

【0018】投与量は、対象となる動物の種類、年齢、性別、疾患の種類、症状の軽重、医師の診断結果等により広範に変えることができるが、一般に1日当り0.01~100mg/kgとすることができる。しかし、患者の症状の軽重、医師の診断結果に応じて投与量の範囲を変えることも可能である。上記投与量は1日1回または数回に分けて投与することができる。なお、本発明の各薬剤は、上述した本発明化合物(3,4-ジヒドロキシカルコン誘導体)の他に、治療学的に有用な他の薬剤を有効成分として含有することもできる。

【0019】

【実施例】以下、本発明の実施例について説明する。

実施例1 [2',5'-ジメトキシシ-3,4-ジヒドロキシカルコンの製造]

3,4-ジヒドロキシベンズアルデヒド2.7g(19.6mmol)とp-トルエンスルホン酸ピリジン塩0.12g(0.5mmol)とを塩化メチレン40mlに懸濁させ、攪拌しながら3,4-ジヒドロ-2H-ピラン10.1g(120mmol)の塩化メチレン10ml溶液を徐々に滴下した。2.5時間後、3,4-ジヒドロ-2H-ピラン0.4g(4.8mmol)を加えて更に1時間攪拌した。攪拌後、反応液を0.5NのHCl、5%NaHCO<sub>3</sub>および水で順次洗浄し、有機層を減圧留去して、反応生成物5.9gを得た。

【0020】上記反応生成物3.1gと2',5'-ジメトキシアセトフェノン1.8g(10.0mmol)とBa(OH)<sub>2</sub>·8H<sub>2</sub>O 3.2g(10.2mmol)とをメタノール100mlに溶解させて、一晚攪拌した。反応終了後にpHを6に調整し、メタノールを留去してから酢酸エチルで抽出した。抽出後に水で洗浄し、有機層を留去して、反応生成物6.7gを得た。

【0021】この反応生成物6.7gをメタノール100mlに溶解させ、p-トルエンスルホン酸200mg(1.1mmol)を加えて、一晚攪拌した。攪拌後にメタノールを留去し、残留物をベンゼン-アセトンで再結晶させて、標題化合物0.6g(収率20%)を得た。このようにして得られた標題化合物の融点、紫外線吸収特性、HPLC分析値およびNMR分析値を、表1に示す。

【0022】実施例2~実施例30

置換アセトフェノンの種類を種々変更した以外は実施例1と同様にして、表1~表8に示す3,4-ジヒドロキシカルコン誘導体をそれぞれ得た。各3,4-ジヒドロキシカルコン誘導体の融点、紫外線吸収特性、HPLC分析値およびNMR分析値を、表1~表8に示す。

【0023】

【表1】

表 1

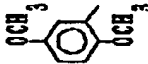
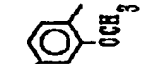
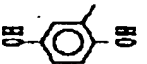
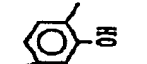
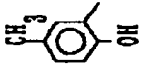
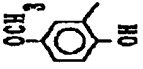
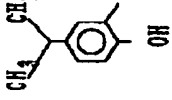
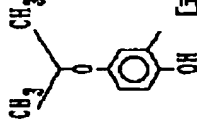
X	融 点	紫外線吸収特性	HPLC分析値	NMR分析値 (CDCl <sub>3</sub> + DMSO-d <sub>6</sub> : δ値)
実施例 1  <chem>COCC1=CC(OC)=CC=C1C(=O)O</chem> [式(1)]	158 { 160 (°C)	$\lambda_{max}$ 359.2nm $\epsilon = 1.38 \times 10^4$	R. t. = 4.28 K' = 1.45	8.08 (s, 1H, aromatic-OH), 7.74 (t, 1H, aromatic-OH), 7.51 (d, 1H, J=16Hz, $\delta$ 7.7), 7.18 (d, 1H, J=16Hz, $\delta$ 7.7), 7.16 (d, 1H, J=2Hz, Ar), 7.13 (d, 1H, J=3Hz, Ar), 7.04~6.91 (m, 3H, Ar), 6.87 (d, 1H, J=8Hz, Ar), 3.84 (s, 3H, 5'-aromatic-OCCH <sub>3</sub> ), 3.80 (s, 3H, 5'-aromatic-OCCH <sub>3</sub> )
実施例 2  <chem>COCC1=CC(OC)=CC=C1C(=O)O</chem> [式(1)]	160 { 161 (°C)	$\lambda_{max}$ 361.0nm $\epsilon = 2.31 \times 10^4$	R. t. = 4.47 K' = 1.54	8.02 (bs, 1H, aromatic-OH), 7.70 (d, 1H, J=8Hz, Ar), 7.67 (d, 1H, J=9Hz, Ar), 7.56 (d, 1H, J=16Hz, $\delta$ 7.7), 7.30 (d, 1H, J=16Hz, $\delta$ 7.7), 7.17 (d, 1H, J=2Hz, Ar), 7.04~6.99 (m, 1H, Ar), 6.87 (d, 1H, J=8Hz, Ar), 6.58~6.53 (m, 1H, Ar), 6.50 (d, 1H, J=2Hz, Ar), 3.90 (s, 3H, 5'-aromatic-OCCH <sub>3</sub> ), 3.87 (s, 3H, 4'-aromatic-OCCH <sub>3</sub> )
実施例 3  <chem>COCC1=CC(OC)=CC=C1C(=O)O</chem> [式(1)]	204 { 205 (°C)	$\lambda_{max}$ 385.1nm $\epsilon = 1.74 \times 10^4$	R. t. = 4.12 K' = 1.34	12.40 (s, 1H, 5'-aromatic-OH), 8.53 (t, 1H, aromatic-OH), 8.48 (s, 1H, 5'-aromatic-OH), 8.11 (t, 1H, aromatic-OH), 7.79 (d, 1H, J=15Hz, $\delta$ 7.7), 7.43 (d, 1H, J=15Hz, $\delta$ 7.7), 7.41 (d, 1H, J=3Hz, Ar), 7.25 (d, 1H, J=2Hz, Ar), 7.10~7.05 (m, 3H, Ar), 6.90 (d, 1H, J=8Hz, Ar), 6.85 (d, 1H, J=9Hz, Ar)
実施例 4  <chem>COCC1=CC(OC)=CC=C1C(=O)O</chem> [式(1)]	170 { 173 (°C)	$\lambda_{max}$ 383.9nm $\epsilon = 1.04 \times 10^4$	R. t. = 7.74 K' = 3.42	13.60 (s, 1H, 5'-aromatic-OH), 8.27 (bs, 1H, aromatic-OH), 7.83 (d, 1H, J=9Hz, Ar), 7.79 (d, 1H, J=15Hz, $\delta$ 7.7), 7.23 (d, 1H, J=2Hz, Ar), 7.11~7.05 (m, 1H, Ar), 6.90 (d, 1H, J=8Hz, Ar), 6.51~6.46 (m, 1H, Ar), 6.48 (d, 1H, J=8Hz, Ar), 3.86 (t, 3H, 4'-aromatic-OCCH <sub>3</sub> )

表 2

X	融 点	紫外吸收特性	HPLC分析值	NMR分析值 (CDCl <sub>3</sub> + DMSO-d <sub>6</sub> ; δ值)
 [式 (1)]	177 182.5 (°C)	$\lambda_{max}$ 386.0nm $\epsilon = 1.3 \times 10^4$	R. t. = 10.79 K' = 4.62	12.79 (s, 1H, 2'-aromatic-OH), 8.20 (bs, 1H, aromatic-OH), 7.82 (d, 1H, J=15Hz, $\delta$ 7.7), 7.69 (d, 1H, J=2Hz, Ar), 7.66 (bs, 1H, aromatic-OH), 7.48 (d, 1H, J=15Hz, $\delta$ 7.7), 7.33~7.27 (m, 1H, Ar), 7.26 (d, 1H, J=2Hz, Ar), 7.14~7.09 (m, 1H, Ar), 6.92 (d, 2H, J=8Hz, Ar), 2.35 (s, 3H, 5'-aromatic-CH <sub>3</sub> )
 [式 (1)]	149 151 (°C)	$\lambda_{max}$ 387nm $\epsilon = 1.78 \times 10^4$	R. t. = 7.91 K' = 3.12	12.56 (s, 1H, 2'-aromatic-OH), 8.22 (bs, 1H, aromatic-OH), 7.84 (d, 1H, J=15Hz, $\delta$ 7.7), 7.65 (bs, 1H, aromatic-OH), 7.42 (d, 1H, J=15Hz, $\delta$ 7.7), 7.38 (d, 1H, J=3Hz, Ar), 7.25 (d, 1H, J=2Hz, Ar), 7.15~7.09 (m, 2H, Ar), 6.96 (d, 1H, J=9Hz, Ar), 6.92 (d, 1H, J=8Hz, Ar), 3.85 (s, 3H, 5'-aromatic-OCH <sub>3</sub> )
 [式 (1)]	157 158 (°C)	$\lambda_{max}$ 386.8nm $\epsilon = 1.15 \times 10^4$	R. t. = 25.27 K' = 21.71	12.83 (s, 1H, 2'-aromatic-OH), 8.20 (bs, 1H, aromatic-OH), 7.83 (d, 1H, J=15Hz, $\delta$ 7.7), 7.71 (d, 1H, J=2Hz, Ar), 7.67 (bs, 1H, aromatic-OH), 7.49 (d, 1H, J=15Hz, $\delta$ 7.7), 7.40~7.35 (m, 1H, Ar), 7.27 (d, 1H, J=2Hz, Ar), 7.14~7.10 (m, 1H, Ar), 6.94 (d, 1H, J=8Hz, Ar), 6.92 (d, 1H, J=8Hz, Ar), 3.01~2.81 (m, 1H, 5'-aromatic-CH <sub>2</sub> ), 1.39 (d, 6H, J=13Hz, -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )
 [式 (1)]	176.5 178 (°C)	$\lambda_{max}$ 388.6nm $\epsilon = 1.76 \times 10^4$	R. t. = 15.13 K' = 7.65	12.53 (s, 1H, 2'-aromatic-OH), 8.18 (s, 1H, aromatic-OH), 7.83 (d, 1H, J=15Hz, $\delta$ 7.7), 7.66 (s, 1H, aromatic-OH), 7.41 (d, 1H, J=15Hz, $\delta$ 7.7), 7.40 (d, 1H, J=3Hz, Ar), 7.25 (d, 1H, J=2Hz, Ar), 7.15~7.08 (m, 2H, Ar), 6.94 (d, 1H, J=9Hz, Ar), 6.92 (d, 1H, J=8Hz, Ar), 4.50~4.44 (m, 1H, 5'-aromatic-O-CH <sub>2</sub> ), 1.36 (s, 3H, -O(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 1.33 (s, 3H, -O(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )

11

12

表3

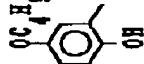
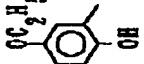
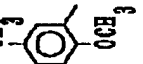
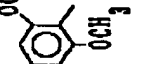
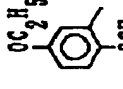
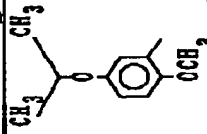
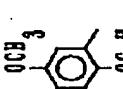
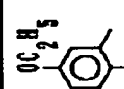
X	融点	紫外線吸収特性	HPLC分析値	NMR分析値 (CDCl <sub>3</sub> + DMSO-d <sub>6</sub> ; δ値)
実施例 9 	162 163 (°C)	$\lambda_{\max}$ 388nm $\epsilon = 3.01 \times 10^4$	R, t. = 33.84 K' = 19.14	12.53 (s, 1H, 2'-aromatic-OH), 8.42 (br, 1H, aromatic-OH), 8.11 (d, 1H, J=13Hz, $\delta$ 7.7), 7.83 (br, 1H, aromatic-OH), 1.42 (d, 1H, J=16Hz, $\delta$ 7.7), 7.37 (d, 1H, J=3Hz, Ar), 7.26 (d, 1H, J=2Hz, Ar), 7.15~7.08 (m, 2H, Ar), 6.94 (d, 1H, J=9Hz, Ar), 6.92 (d, 1H, J=8Hz, Ar), 3.98 (t, 2H, J=6Hz, -O-CH <sub>2</sub> -C), 1.83~1.74 (m, 2H, C-CH <sub>2</sub> -C), 1.62~1.42 (m, 2H, C-CH <sub>2</sub> -C), 1.00 (t, 3H, J=7Hz, C-CH <sub>3</sub> )
実施例 10 	167 169 (°C)	$\lambda_{\max}$ 388.0nm $\epsilon = 2.48 \times 10^4$	R, t. = 19.0 K' = 7.09	12.54 (s, 1H, 2'-aromatic-OH), 8.43 (br, 1H, aromatic-OH), 7.85 (br, 1H, aromatic-OH), 7.83 (d, 1H, J=16Hz, $\delta$ 7.7), 7.42 (d, 1H, J=15Hz, $\delta$ 7.7), 7.38 (d, 1H, J=3Hz, Ar), 7.25 (d, 1H, J=2Hz, Ar), 7.15~7.08 (m, 2H, Ar), 6.94 (d, 1H, J=9Hz, Ar), 6.91 (d, 1H, J=8Hz, Ar), 4.05 (q, 2H, J=7Hz, -O-CH <sub>2</sub> -C), 1.44 (t, 3H, J=7Hz, C-CH <sub>3</sub> )
実施例 11 	149.5 151 (°C)	$\lambda_{\max}$ 360.8nm $\epsilon = 2.25 \times 10^4$	R, t. = 5.94 K' = 2.39	8.04 (s, 1H, aromatic-OH), 7.72 (s, 1H, aromatic-OH), 1.49 (d, 1H, J=16Hz, $\delta$ 7.7), 7.36 (d, 1H, J=2Hz, Ar), 7.27~7.22 (m, 1H, Ar), 7.15 (d, 1H, J=10Hz, $\delta$ 7.7), 7.13 (d, 1H, J=2Hz, Ar), 7.02~6.97 (m, 1H, Ar), 6.89 (d, 1H, J=8Hz, Ar), 6.86 (d, 1H, J=8Hz, Ar), 3.81 (s, 3H, 2'-aromatic-OCH <sub>3</sub> ), 2.32 (s, 3H, 5'-aromatic-CH <sub>3</sub> )
実施例 12 	192 194 (°C)	$\lambda_{\max}$ 350nm $\epsilon = 2.47 \times 10^4$	R, t. = 3.15 K' = 0.96	7.83 (br, 1H, aromatic-OH), 7.76 (br, 1H, aromatic-OH), 7.31 (t, 1H, J=8Hz, Ar), 7.18 (d, 1H, J=16Hz, $\delta$ 7.7), 7.09 (d, 1H, J=2Hz, Ar), 6.94~6.89 (m, 1H, Ar), 6.83 (d, 1H, J=8Hz, Ar), 6.76 (d, 1H, J=16Hz, $\delta$ 7.7), 6.50 (d, 2H, J=8Hz, Ar), 3.77 (s, 6H, 2', 6'-aromatic-OCH <sub>3</sub> )

表 4

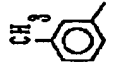

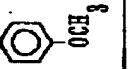
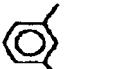
X	融点	紫外線吸収特性	HPLC分析値	NMR分析値(CDCl <sub>3</sub> + DMSO-d <sub>6</sub> ; δ値)
実施例 13  [式 (1)]	115 122 (°C)	λ <sub>max</sub> 359.3nm ε=1.81×10 <sup>4</sup>	R. t. =8.43 K' =2.602	7.99 (bs, 1H, aromatic-OH)、7.68 (bs, 1H, aromatic-OH)、7.51 (d, 1H, J=16Hz, <i>tt</i> ), 7.18 (d, 1H, J=16Hz, <i>tt</i> ), 7.16 (d, 1H, J=2Hz, Ar)、7.12 (d, 1H, J=3Hz, Ar)、7.03~6.98 (m, 2H, Ar)、5.91 (d, 1H, J=10Hz, Ar)、4.87 (d, 1H, J=8Hz, Ar)、4.02 (q, 2H, J=7Hz, -O-CH <sub>2</sub> -C)、3.84 (s, 3H, -OCH <sub>3</sub> )、1.40 (t, 3H, J=7Hz, O-C-CH <sub>3</sub> )
実施例 14  [式 (1)]	42 (°C)	λ <sub>max</sub> 359.5nm ε=1.35×10 <sup>4</sup>	R. t. =11.08 K' =3.71	7.56 (d, 1H, J=16Hz, <i>tt</i> ), 7.21 (d, 1H, J=16Hz, <i>tt</i> ), 7.20 (d, 1H, J=2Hz, Ar)、7.15 (d, 1H, J=3Hz, Ar)、7.08~6.99 (m, 2H, Ar)、6.91 (d, 1H, J=9Hz, Ar)、6.88 (d, 1H, J=8Hz, Ar)、4.53~4.40 (m, 1H, 5'-O-CH <sub>2</sub> -C)、3.83 (s, 3H, 5'-O-CH <sub>3</sub> )、1.33 (s, 3H, 5'-O-CH <sub>2</sub> -C)、1.30 (s, 3H, 5'-O-CH <sub>2</sub> -C)
実施例 15  [式 (1)]	122 125 (°C)	λ <sub>max</sub> 361.9nm ε=1.80×10 <sup>4</sup>	R. t. =8.46 K' =2.60	8.14 (bs, 1H, aromatic-OH)、7.80 (bs, 1H, aromatic-OH)、7.53 (d, 1H, J=16Hz, <i>tt</i> ), 7.30 (d, 1H, J=16Hz, <i>tt</i> ), 7.17 (d, 1H, J=3Hz, Ar)、7.16 (d, 1H, J=2Hz, Ar)、7.04~6.97 (m, 2H, Ar)、5.91 (d, 1H, J=9Hz, Ar)、6.87 (d, 1H, J=8Hz, Ar)、4.06 (q, 2H, J=7Hz, -O-CH <sub>2</sub> -C)、3.80 (s, 3H, -OCH <sub>3</sub> )、1.39 (t, 3H, J=7Hz, O-C-CH <sub>3</sub> )
実施例 16  [式 (1)]	153 155 (°C)	λ <sub>max</sub> 358.7nm ε=1.01×10 <sup>4</sup>	R. t. =12.13 K' =4.16	7.94 (bs, 1H, aromatic-OH)、7.64 (bs, 1H, aromatic-OH)、7.53 (d, 1H, J=16Hz, <i>tt</i> ), 7.29 (d, 1H, J=16Hz, <i>tt</i> ), 7.16 (d, 1H, J=2Hz, Ar)、7.16 (d, 1H, J=2Hz, Ar)、7.00~6.96 (m, 2H, Ar)、6.90 (d, 1H, J=9Hz, Ar)、6.87 (d, 1H, J=8Hz, Ar)、4.11~3.97 (m, 1H, -O-CH <sub>2</sub> -C)、1.43~1.35 (m, 6H, -O-C-CH <sub>3</sub> )



15

16

表5

X	融点	紫外線吸収特性	HPLC分析値	NMR分析値 (CDCl <sub>3</sub> + DMSO-d <sub>6</sub> ; δ値)
実施例 17  [式 (1)]	151.5 / 164 (°C)	$\lambda_{\text{max}}$ 364.0nm $\epsilon=2.37 \times 10^4$	R. t. =7.61 K' =2.96	8.17 (br, 1H, aromatic-OH)、7.80~7.77 (m, 3H, Arおよびaromatic-OH)、7.70 (d, 1H, J=16Hz, $\nu$ 77)、7.38~7.35 (m, 2H, Ar)、7.34 (d, 1H, J=16Hz, $\nu$ 77)、7.22 (d, 1H, J=2Hz, Ar)、7.10~7.05 (m, 1H, Ar)、6.90 (d, 1H, J=8Hz, Ar)、2.44 (s, 3H, 3'-aromatic-CH <sub>3</sub> )
実施例 18  [式 (1)]	201 / 201.5 (°C)	$\lambda_{\text{max}}$ 366nm $\epsilon=2.40 \times 10^4$	R. t. =7.39 K' =2.85	8.14 (br, 1H, aromatic-OH)、7.91 (d, 2H, J=8Hz, Ar)、7.78 (br, 1H, aromatic-OH)、7.70 (d, 1H, J=16Hz, $\nu$ 77)、7.34 (d, 1H, J=16Hz, $\nu$ 77)、7.29 (d, 2H, J=8Hz, Ar)、7.21 (d, 1H, J=2Hz, Ar)、7.09~7.04 (m, 1H, Ar)、6.89 (d, 1H, J=9Hz, Ar)、2.43 (s, 3H, 4'-aromatic-CH <sub>3</sub> )
実施例 19  [式 (1)]	146 / 148 (°C)	$\lambda_{\text{max}}$ 357nm $\epsilon=2.28 \times 10^4$	R. t. =4.24 K' =1.21	7.92 (t, 1H, aromatic-OH)、7.63 (t, 1H, aromatic-OH)、7.58~7.53 (m, 1H, Ar)、7.49 (d, 1H, J=16Hz, $\nu$ 77)、7.50~7.41 (m, 1H, Ar)、7.15 (d, 1H, J=2Hz, Ar)、7.15 (d, 1H, J=16Hz, $\nu$ 77)、7.05~6.97 (m, 3H, Ar)、6.86 (d, 1H, J=8Hz, Ar)、3.88 (s, 3H, 2'-aromatic-CH <sub>3</sub> )
実施例 20  [式 (1)]	151.5 / 152.6 (°C)	$\lambda_{\text{max}}$ 368.7nm $\epsilon=2.84 \times 10^4$	R. t. =5.52 K' =2.14	8.03 (s, 1H, aromatic-OH)、7.71 (d, 1H, J=16Hz, $\nu$ 77)、7.67 (s, 1H, aromatic-OH)、7.60~7.51 (m, 2H, Ar)、7.40 (t, 1H, J=8Hz, Ar)、7.32 (d, 1H, J=16Hz, $\nu$ 77)、7.22 (d, 1H, J=2Hz, Ar)、7.14~7.05 (m, 3H, Ar)、6.90 (d, 1H, J=8Hz, Ar)、3.88 (s, 3H, 3'-aromatic-CH <sub>3</sub> )

17

18

表 6

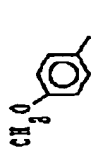
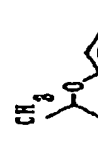
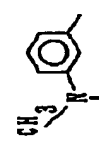
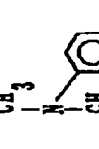
X	融 点	紫外線吸収特性	HPLC分析値	NMR分析値 (CDCl <sub>3</sub> + DMSO-d <sub>6</sub> )
 [式 (ii)]	174 } 176 (°C)	$\lambda_{\max}$ 364.6nm $\epsilon = 2.12 \times 10^4$	R. t. = 5.43 K' = 1.83	8.20 (bs, 1H, aromatic-OH), 8.02 (d, 2H, J=8Hz, Ar), 7.83 (bs, 1H, aromatic-OH), 7.70 (d, 1H, J=15Hz, $\delta$ ), 7.36 (d, 1H, J=15Hz, Ar), 7.22 (d, 1H, J=2Hz, Ar), 7.09~7.05 (m, 1H, Ar), 6.98 (d, 2H, J=8Hz, Ar), 6.90 (d, 1H, J=8Hz, Ar), 3.89 (d, 3H, 4'-aromatic-OCH <sub>3</sub> )
 [式 (ii)]	162 } 164 (°C)	$\lambda_{\max}$ 364nm $\epsilon = 1.87 \times 10^4$	R. t. = 9.15 K' = 4.20	8.00 (d, 2H, J=8Hz, Ar), 7.97 (bs, 1H, aromatic-OH), 7.70 (d, 1H, J=16Hz, $\delta$ ), 7.63 (bs, 1H, aromatic-OH), 7.35 (d, 1H, J=15Hz, $\delta$ ), 7.22 (d, 1H, J=2Hz, Ar), 7.10~7.05 (m, 1H, Ar), 6.94 (d, 2H, J=8Hz, Ar), 6.89 (d, 1H, J=8Hz, Ar), 4.67 (q, 1H, J=6Hz, 4'-O-CH <sub>3</sub> ), 1.39 (s, 3H, 4'-O-CH <sub>3</sub> ), 1.33 (s, 3H, 4'-O-CH <sub>3</sub> )
 [式 (ii)]	145 } 149 (°C)	$\lambda_{\max}$ 363nm $\epsilon = 1.94 \times 10^4$	R. t. = 5.67 K' = 1.91	7.69 (d, 1H, J=16Hz, $\delta$ ), 7.36~7.32 (m, 3H, Ar), 7.32 (d, 1H, J=15Hz, $\delta$ ), 7.21 (d, 1H, J=2Hz, Ar), 7.07~7.04 (m, 1H, Ar), 6.94~6.90 (m, 1H, Ar), 6.89 (d, 1H, J=8Hz, Ar), 3.02 (s, 6H, 3'-aromatic-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )
 [式 (ii)]	211.2 } 212.5 (°C)	$\lambda_{\max}$ 396.1nm $\epsilon = 1.49 \times 10^4$	R. t. = 5.26 K' = 1.74	7.98 (d, 2H, J=8Hz, Ar), 7.68 (d, 1H, J=15Hz, $\delta$ ), 7.41 (d, 1H, J=15Hz, $\delta$ ), 7.22 (d, 1H, J=2Hz, Ar), 7.09~7.04 (m, 1H, Ar), 6.89 (d, 1H, J=8Hz, Ar), 6.70 (d, 2H, J=9Hz, Ar), 3.08 (s, 6H, 4'-aromatic-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )

表 7

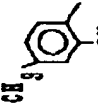
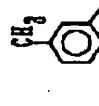
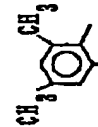
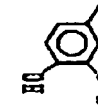
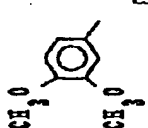
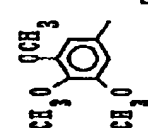
実施例	X	融点	紫外線吸収特性	HPLC分析値	NMR分析値 (CDCl <sub>3</sub> + DMSO-d <sub>6</sub> ; δ値)	
					R. t.	
25	 [式(III)]	130.9 133.5 (°C)	$\lambda_{\max}$ 355.0nm $\epsilon=1.71 \times 10^4$	R. t. =9.48 K' =3.94	7.91 (s, 1H, aromatic-OH), 7.71 (s, 1H, aromatic-OH), 7.41~7.36 (m, 1H, Ar), 7.36 (d, 1H, J=16Hz, $\phi$ 77), 7.13 (d, 1H, J=2Hz, Ar), 7.08~7.04 (m, 2H, Ar), 6.99~6.94 (m, 1H, Ar), 6.95 (d, 1H, J=16Hz, $\phi$ 77), 6.86 (d, 1H, J=8Hz, Ar), 2.41 (s, 3H, 2'-aromatic-CH <sub>3</sub> ), 2.37 (s, 3H, 4'-aromatic-CH <sub>3</sub> )	
26	 [式(III)]	154.5 155 (°C)	$\lambda_{\max}$ 360.0nm $\epsilon=1.19 \times 10^4$	R. t. =9.15 K' =4.23	7.98 (s, 1H, aromatic-OH), 7.75 (s, 1H, aromatic-OH), 7.33 (d, 1H, J=16Hz, $\phi$ 77), 7.23 (d, 1H, J=2Hz, Ar), 7.20~7.11 (m, 3H, Ar), 7.00~6.95 (m, 1H, Ar), 6.91 (d, 1H, J=16Hz, $\phi$ 77), 6.88 (d, 1H, J=8Hz, Ar), 2.35 (s, 6H, 2', 6'-aromatic-CH <sub>3</sub> )	
27	 [式(III)]	175 176 (°C)	$\lambda_{\max}$ 352nm $\epsilon=1.89 \times 10^4$	R. t. =10.71 K' =4.58	7.70 (bs, 1H, aromatic-OH), 7.65 (bs, 1H, aromatic-OH), 7.08 (d, 1H, J=2Hz, Ar), 7.06 (d, 1H, J=16Hz, $\phi$ 77), 6.93~6.87 (m, 3H, Ar), 6.84 (d, 1H, J=8Hz, Ar), 6.75 (d, 1H, J=16Hz, $\phi$ 77), 2.33 (s, 3H, 4'-aromatic-CH <sub>3</sub> ), 2.17 (s, 6H, 2', 6'-aromatic-CH <sub>3</sub> )	
28	 [式(III)]	174 177 (°C)	$\lambda_{\max}$ 368nm $\epsilon=2.19 \times 10^4$	R. t. =2.88 K' =0.48	8.24 (s, 1H, 3-aromatic-OH), 7.38 (s, 2H, 4', 4-aromatic-OH), 7.69 (d, 1H, J=16Hz, $\phi$ 77), 7.43~7.57 (m, 1H, Ar), 7.80 (d, 1H, J=2Hz, Ar), 7.37 (d, 1H, J=16Hz, $\phi$ 77), 7.23 (d, 1H, J=2Hz, Ar), 7.09~7.04 (m, 1H, Ar), 6.97 (d, 1H, J=9Hz, Ar), 6.89 (d, 1H, J=8Hz, Ar), 3.97 (s, 3H, 3'-aromatic-OCH <sub>3</sub> )	

表 8

X	融 点	紫外線吸収特性	HPLC分析値	NMR分析値 (CDCl <sub>3</sub> + DMSO-d <sub>6</sub> ; δ値)
 実施例 29	132 ~ 137 (°C)	$\lambda_{\text{max}}$ 367.9nm $\epsilon = 2.47 \times 10^4$	R. t. = 3.50 K' = 1.00	8.26 (bs, 1H, aromatic-OH), 7.32 (bs, 1H, aromatic-OH), 7.71 (d, 1H, J=16Hz, $\phi$ 77), 7.70~7.65 (m, 1H, Ar), 7.61 (d, 1H, J=2Hz, Ar), 7.37 (d, 1H, J=16Hz, $\phi$ 77), 7.22 (d, 1H, J=2Hz, Ar), 7.14~7.05 (m, 1H, Ar), 5.94 (d, 1H, J=8Hz, Ar), 5.90 (d, 1H, J=8Hz, Ar), 3.97 (s, 6H, 3', 4'-aromatic- $\text{OCH}_3$ )
 実施例 30	153 ~ 154 (°C)	$\lambda_{\text{max}}$ 368.4nm $\epsilon = 1.97 \times 10^4$	R. t. = 4.23 K' = 1.40	8.23 (bs, 1H, aromatic-OH), 7.70 (d, 1H, J=16Hz, $\phi$ 77), 7.69 (bs, 1H, aromatic-OH), 7.29 (d, 1H, J=16Hz, $\phi$ 77), 7.27 (d, 2H, J=9Hz, Ar), 7.22 (d, 1H, J=9Hz, Ar), 7.09~7.04 (m, 1H, Ar), 6.89 (d, 1H, J=9Hz, Ar), 3.93 (d, 1H, 3', 5'-aromatic- $\text{OCH}_3$ ), 3.83 (s, 3H, 4'-aromatic- $\text{OCH}_3$ )

## 【0031】毒性試験

実施例1、2、5、8、10、15、19、20、21、25、27、28、29および実施例30の3、4-ジヒドロキシカルコン誘導体を被験物質として用い、各被験物質について以下の要領で毒性試験を行なった。まず、被験物質を、体重30g前後のICR系雄性マウス(3~5個体/群)に1000mg/kgの割合で経\*

\*口投与した。そして、投与から5時間後まで経時的にアーウィン(Irwin)の多元行動解析法により一般症状に及ぼす影響について観察するとともに、投与から24時間後にも同様にして観察した。なおコントロールでは、被験物質に代えて1%アラビアゴム溶液を経口投与した。この結果、試験群とコントロール群との間で一般症状に差異はなく、被験化合物の毒性は認められなかつ

た。

### 【0032】外用抗炎症作用試験

表9に示す3, 4-ジヒドロキシカルコン誘導体を被験物質として用い、各被験物質について以下の要領で外用抗炎症作用試験を行なった。まず、各被験物質について、それぞれのアセトン溶液を調製した。次に、被験物質の量が10 $\mu$ g/耳、30 $\mu$ g/耳、または100 $\mu$ g/耳となるように、前述のアセトン溶液をICR系雄性マウスの右耳に塗布した。この塗布から1時間後に、アラキドン酸1mgを右耳に塗布して、耳浮腫を惹起さ\*10

\*せた。

【0033】アラキドン酸の塗布から1時間後にマウスを頸椎脱臼により屠殺し、左右の耳を切除してそれぞれの重量を測定した。そして、アラキドン酸を塗布した右耳の重量を無処理の左耳の重量で除して、浮腫率を算出した。被験物質の効果は、溶媒対照群の浮腫率の平均値を100として各個体の浮腫率の相対値を求め、その減少量を百分率（抑制率）で表した。結果を表9に示す。

### 【0034】

【表9】

表9

	アラキドン酸耳浮腫の抑制率(%)		
	10 $\mu$ g/耳	30 $\mu$ g/耳	100 $\mu$ g/耳
実施例1の化合物	—	77	—
実施例2の化合物	—	56	—
実施例3の化合物	—	39	—
実施例4の化合物	—	35	—
実施例5の化合物	31	52	—
実施例6の化合物	7.6	38	43
実施例7の化合物	—	9.0	—
実施例8の化合物	—	67	—
実施例9の化合物	—	31	—
実施例10の化合物	—	43	—
実施例11の化合物	—	32	—
実施例12の化合物	—	8.0	—
実施例13の化合物	—	13	—
実施例14の化合物	—	33	—
実施例15の化合物	—	7.4	—
実施例16の化合物	7.0	—	—
実施例17の化合物	—	28	38
実施例18の化合物	—	27	—
実施例19の化合物	—	42	—
実施例20の化合物	—	58	—
実施例21の化合物	45	—	—
実施例22の化合物	—	5	—
実施例23の化合物	—	19	—
実施例24の化合物	—	21	—
実施例25の化合物	—	43	—
実施例26の化合物	—	58	—
実施例27の化合物	—	47	—
実施例28の化合物	—	47	—
実施例29の化合物	—	38	—
実施例30の化合物	—	65	—

【0035】表9から明らかなように、各3, 4-ジヒ\*50※ドロキシカルコン誘導体は、アラキドン酸耳浮腫に対し

25

て明らかな抑制作用を示す。このことから、これらの3, 4-ジヒドロキシカルコン誘導体は外用抗炎症作用を有していることがわかる。

#### 【0036】細胞保護作用試験

実施例1～実施例30の3, 4-ジヒドロキシカルコン誘導体を被験物質として用いて、ラジカル反応を介した細胞障害モデルである肝ミクロゾームの脂質過酸化反応に対する抑制試験を以下の要領で行い、この結果から細胞膜の酸化に対する各3, 4-ジヒドロキシカルコン誘導体の作用を検討した。まず、ラット肝ミクロゾームを常法により得た後、1.15% KClに懸濁して、ミクロゾーム懸濁液を得た。

【0037】次いで、タンパク量として2mg相当量の前記ミクロゾーム懸濁液を、NADPH（最終濃度0.2 mM）、ADP（最終濃度1 mM）およびFeCl<sub>3</sub>（最終濃度10 μM）を含有するトリス-HClバッファ（pH 7.4）に添加した。そして、被験物質のジメチルホルムアミド（DMF）溶液10 μlを加えて全量1 mlとした後、37℃で20分間加温した。なお、被験物質は最終濃度が10<sup>-5</sup> Mとなるように添加した。この後、チオバルビツール酸法により過酸化脂質の生成量を測定した。被験物質の作用は、対照群と比較して抑制率（%）で表した。なお対照群では、被験物質のDM

26

F溶液10 μlに代えて、DMF 10 μlを用いた。

【0038】この結果、各3, 4-ジヒドロキシカルコン誘導体はいずれも、10<sup>-5</sup> Mの濃度で脂質過酸化反応を60%以上抑制した。このことから、これらの3, 4-ジヒドロキシカルコン誘導体は、細胞膜の酸化を抑制する作用に優れていることがわかる。

#### 【0039】シクロオキシゲナーゼ阻害作用試験

ヒツジ精囊ミクロゾーム、2 mM グルタチオン、0.6 mM エピネフリンおよび80 μM EDTA-2Naを含む50 mM リン酸緩衝液（pH 7.4）を、予め2分間37℃で加温した。この反応液に<sup>14</sup>C-アラキドン酸を加えて10分間加温し、生成したプロスタグランジンE<sub>2</sub>の放射活性をシクロオキシゲナーゼ活性とした。被験物質としては表10に示した各3, 4-ジヒドロキシカルコン誘導体を用い、これらの被験物質のシクロオキシゲナーゼ阻害作用は、上記リン酸緩衝液に被験物質を加えて上記と同様にしてプロスタグランジンE<sub>2</sub>の放射活性を測定し、対照群と比較して抑制率を求め、常法によりIC<sub>50</sub>の値を算出して評価した。各被験物質のIC<sub>50</sub>を表10に示す。

#### 【0040】

【表10】

表10

	シクロオキシゲナーゼ 阻害作用 ( $IC_{50}$ : $\mu M$ )		シクロオキシゲナーゼ 阻害作用 ( $IC_{50}$ : $\mu M$ )
実施例1の 化合物	17.1	実施例16の 化合物	24.4
実施例2の 化合物	156.4	実施例17の 化合物	71.0
実施例3の 化合物	169.4	実施例18の 化合物	210.2
実施例4の 化合物	64.8	実施例19の 化合物	35.3
実施例5の 化合物	121.4	実施例20の 化合物	15.1
実施例6の 化合物	41.3	実施例21の 化合物	487.7
実施例7の 化合物	37.3	実施例23の 化合物	40.6
実施例10の 化合物	128.9	実施例24の 化合物	807.6
実施例11の 化合物	29.7	実施例25の 化合物	40.5
実施例13の 化合物	26.0	実施例26の 化合物	43.7
実施例14の 化合物	59.9	実施例27の 化合物	275.0
実施例15の 化合物	3.2	実施例29の 化合物	828.6

【0041】表10から明らかなように、各3, 4-ジヒドロキシカルコン誘導体の $IC_{50}$ の値は小さい。このことから、これらの3, 4-ジヒドロキシカルコン誘導体は優れたシクロオキシゲナーゼ阻害作用を有していることがわかる。

【0042】5-リボキシゲナーゼ阻害作用試験  
2mM  $CaCl_2$ 、0.25M白糖、1mM EDTA-2Naおよびグルタチオンを含む50mMリン酸緩衝液(pH7.4)にRBL-1細胞ホモジネートを懸濁し、37℃に加温した。この反応液にアラキドン酸を加え、生成した5-HETE (5-ヒドロキシエイコサ\*

30 \*テトラエン酸)量を高速液体クロマトグラフィーにより測定した。被験物質としては表11に示した各3, 4-ジヒドロキシカルコン誘導体を用い、これらの被験物質の5-リボキシゲナーゼ阻害作用は、上記リン酸緩衝液に被験物質を加えて上記と同様にして5-HETE量を測定し、対照群と比較して抑制率を求め、常法により $IC_{50}$ の値を算出して評価した。各被験物質の $IC_{50}$ を表11に示す。

【0043】

【表11】

表11

	5-リボキシゲナーゼ 阻害作用 ( $IC_{50} : \mu M$ )		5-リボキシゲナーゼ 阻害作用 ( $IC_{50} : \mu M$ )
実施例1の 化合物	0.0078	実施例19の 化合物	0.027
実施例2の 化合物	0.010	実施例29の 化合物	0.018
実施例3の 化合物	0.064	実施例30の 化合物	0.016
実施例18の 化合物	0.076		

【0044】表11から明らかなように、各3, 4-ジヒドロキシカルコン誘導体の  $IC_{50}$  の値は小さい。このことから、これらの3, 4-ジヒドロキシカルコン誘導体は優れたリボキシゲナーゼ阻害作用を有していることがわかる。

#### 【0045】製剤例1（軟膏の製造）

基剤として日本薬局方親水軟膏を用い、この基剤の少量と、実施例1と同様にして得た2', 5'-ジメトキシ-3, 4-ジヒドロキシカルコン1gとを十分に練り合わせた後、さらに残りの基剤を加え、十分に練り合わせて全質均等にして、軟膏100gを得た。また、実施\*

実施例1の3, 4-ジヒドロキシカルコン誘導体	50g
乳糖	10g
トウモロコシデンアン	30g
結晶セルロース	8g
ヒドロキシプロピルセルロース	1g
ステアリン酸マグネシウム	1g
	100g

【操作】実施例1の3, 4-ジヒドロキシカルコン誘導体、乳糖、トウモロコシデンアンおよび結晶セルロースのそれぞれを上記の量だけ用いてこれらを混合し、これにヒドロキシプロピルセルロースを水30mlに溶解させて加えて十分に練合した。この練合物を20メッシュの篩に通して顆粒状に造粒し、乾燥後、得られた顆粒に※

実施例1の3, 4-ジヒドロキシカルコン誘導体	10mg
塩化ナトリウム	90mg
5% $Na_2CO_3$ 注射用蒸溜水	適量
注射用蒸溜水	適量
	10ml

【操作】実施例1の3, 4-ジヒドロキシカルコン誘導体の処方量を5%  $Na_2CO_3$  注射用蒸溜水に溶解させ、さらに塩化ナトリウムの処方量を溶解させた後、注射用蒸溜水を加えて全量を10mlとした。得られた溶液をアンフルに充填し、窒素ガス置換した後に密封して、注射剤を得た。また、実施例2、8、10、15または実施例30と同様にして得た各3, 4-ジヒドロキシカルコン誘導体についても、それぞれ同様にして注射剤化した。

\*例2、8、10、15または実施例30と同様にして得た各3, 4-ジヒドロキシカルコン誘導体についても、それぞれ同様にして軟膏を得た。

#### 【0046】製剤例2（軟膏の製造）

基剤として日本薬局方吸水軟膏を用いた以外は製剤例1と同様にして、軟膏100gを得た。また、実施例2、8、10、15または実施例30と同様にして得た各3, 4-ジヒドロキシカルコン誘導体についても、それぞれ同様にして軟膏を得た。

#### 【0047】製剤例3（錠剤の製造）

※ステアリン酸マグネシウムを混合し、1錠100mgに打錠して錠剤を得た。また、実施例2、8、10、15または実施例30と同様にして得た各3, 4-ジヒドロキシカルコン誘導体についても、それぞれ同様にして錠剤化した。

#### 【0048】製剤例4（注射剤の製造）

#### ★【0049】

【発明の効果】以上説明したように、本発明の新規3, 4-ジヒドロキシカルコン誘導体およびこれを有効成分とする薬剤は、抗炎症作用、哺乳類の細胞膜の酸化を抑制する作用、シクロオキシゲナーゼ阻害作用およびリボキシゲナーゼ阻害作用の少なくとも1つを有している。したがって本発明を実施することにより、新たな抗炎症剤が提供される。



CH 49

JP 05-246,932

---

Translated from Japanese by the Ralph McElroy Co., Custom Division  
P.O. Box 4828, Austin, Texas 78765 USA

Code: 282-62548

JAPANESE PATENT OFFICE  
PATENT JOURNAL  
KOKAI PATENT APPLICATION NO. HEI 5[1993]-246932

## Technical Disclosure Section

Int. Cl. <sup>5</sup> :	C 07 C 49/835 A 61 K 31/12 31/135 C 07 C 49/84 225/22
Sequence Nos. for Office Use:	6917-4H 8413-4C 8413-4C 6917-4H 7457-4H
Application No.:	Hei 4[1992]-47012
Application Date:	March 4, 1992
Publication Date:	September 24, 1993
No. of Claims:	2 (Total of 16 pages)
Examination Request:	Not requested

3,4-DIHYDROXYCHALCONE DERIVATIVES

## Inventors:

Toshio Sato  
57-3 Nagao, Joroku-cho,  
Tokushima-shi,  
Tokushima-ken

Hitoshi Matsumoto  
125-22 Shimo-Fukuman,  
Hachiman-cho,  
Tokushima-shi,  
Tokushima-ken

Yasunori Hiiro  
4-33-206  
Minami-Suchiro-cho,  
Tokushima-shi,  
Tokushima-ken

## Applicant:

000152952  
Nippon High Box Co., Ltd.  
1759 Matsugaya,  
Hachioji-shi, Tokyo

## Agent:

Shizuo Nakamura,  
patent attorney

Abstract

## Objective

To provide a novel 3,4-dihydroxychalcone derivative useful as a medicine feedstock, etc. and to provide a novel anti-inflammatory.

# Constitution

The novel 3,4-dihydroxychalcone derivative is a compound represented by the general formula (I),

[Structure 1]



(where x is a substituted phenyl shown by, for example, the following formula (I)),

[Structure 2]

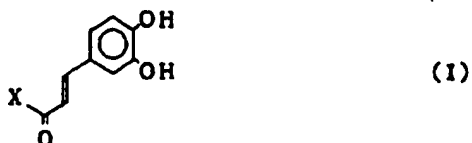


(where R' is a hydrogen atom or an alkyl group, R2 is an alkyl group, an alkoxy group, or an OH group (excluding the OH group at the 4-position), or its salt. Furthermore, the anti-inflammatory of the present invention contains a 3,4-dihydroxychalcone derivative consisting of the compound represented by the general formula (I) given previously or its salt as an effective ingredient).

# Claims

1. 3,4-Dihydroxychalcone derivatives consisting of the compounds represented by general formula (I)

[Structure 1]



(where X is a substituted phenyl group represented by the following formula (i)),

[Structure 2]



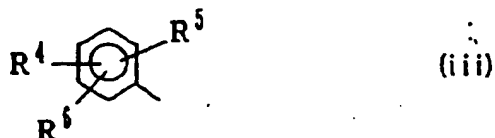
(where R¹ is a hydrogen atom or an alkyl group, and R² is an alkyl group, an alkoxy group or an OH group (excluding the OH group at the 4-position)), the following (ii),

[Structure 3]



(where R³ is an alkyl group, an alkoxy group, or a dimethylamino group), the following formula (iii),

[Structure 4]



(where R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> are alkyl groups, and R<sup>6</sup> is a hydrogen atom or an alkyl group), or the following formula (iv),

[Structure 5]



(where R<sup>7</sup> is an alkoxy group, R<sup>8</sup> is a hydrogen atom or an alkyl group, and R<sup>9</sup> is a hydrogen atom or an alkoxy group) or their salts.

2. Anti-inflammatories having 3,4-dihydroxychalcone derivatives described in Claim 1 as effective ingredients.

#### Detailed explanation of the invention

[0001]

#### Industrial application field

The present invention relates to a chalcone derivative and a drug agent containing a chalcone derivative. In particular, it relates to a 3,4-dihydroxychalcone derivative and an anti-inflammatory containing this.

[0002]

#### Background of the technology

It is known (Food Chemistry (1983, 12,) 205-212) that there is an effect of the inhibition of the oxidation of edible oil in 3,4-dihydroxychalcone and its derivatives. Furthermore, in Japanese Kokai Patent Application No. Sho 61[1986]-76433, it is disclosed that 3-(3,4-dihydroxyphenyl)-1-(2,3,4-trimethoxyphenyl)]-2-propen-1-one (=3,4-(2',3',4'-trimethoxy)dihydroxychalcone) has an anti-allergic effect. In Japanese Kokai Patent Application No. Sho 63[1988]-297847, it is disclosed that 2',3',3,4-tetrahydroxychalcone has a multivalent anti-inflammatory effect.

[0003]

Furthermore, according to the in vitro experimental results, it has been clarified that in 3,4-dihydroxychalcone, 2',3,4-trihydroxychalcone, 4',3,4-trihydroxychalcone, 2',4',3,4-tetrahydroxychalcone and other 3,4-dihydroxychalcone derivatives, there is an inhibiting effect with respect to the enzyme related to inflammation (Prostaglandins (1985, 30(3)357)). Thus, for a variety of 3,4-dihydroxychalcone derivatives, research on their activities have been conducted.

[0004]

#### Objectives of the invention

The first objective of the present invention is to provide a novel 3,4-dihydroxychalcone derivative useful as a medicine feedstock, etc. Furthermore, the second objective of the present invention is to provide a novel anti-inflammatory.

[0005]

#### Means to achieve the objectives

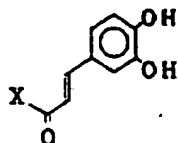
As a result of zealous investigations on 3,4-dihydroxychalcone derivatives, the present inventors have discovered that certain types of 3,4-dihydroxychalcone derivative have at least one anti-inflammatory effect (especially an anti-inflammatory effect for external use), an effect for the inhibition of the oxidation of cell membranes of mammals, a cyclooxygenase inhibiting effect, and a lipoxygenase inhibiting effect. The present invention has thus been accomplished.

[0006]

In other words, the novel 3,4-dihydroxychalcone derivatives of the present invention to achieve the first objective mentioned previously are 3,4-dihydroxychalcone derivatives consisting of the compounds represented by general formula (I)



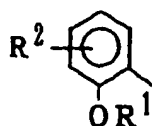
[Structure 6]



(I)

(where X is a substituted phenyl group represented by the following formula (i))

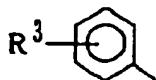
[Structure 7]



(i)

(where R<sup>1</sup> is a hydrogen atom or an alkyl group, and R<sup>2</sup> is an alkyl group, an alkoxy group or an OH group (excluding the OH group at the 4-position)), the following formula (ii),

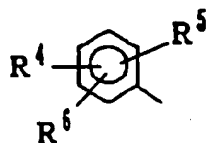
[Structure 8]



(ii)

(where R<sup>3</sup> is an alkyl group, an alkoxy group, or a dimethylamino group), the following formula (iii),

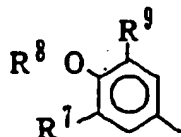
[Structure 9]



(iii)

(where R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> are alkyl groups, and R<sup>6</sup> is a hydrogen atom or an alkyl group), or the formula (iv),

[Structure 10]



(iv)

(where  $R^7$  is an alkoxy group,  $R^8$  is a hydrogen atom or an alkyl group, and  $R^9$  is a hydrogen atom or an alkoxy group) or their salts.

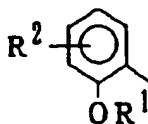
[0007]

Furthermore, to achieve the second objective mentioned previously the anti-inflammatories of the present invention contain the 3,4-dihydroxychalcones of the present invention as effective ingredients.

[0008]

The present invention will be explained in detail in the following. First, the 3,4-dihydroxychalcone derivatives of the present invention will be explained. These chalcone derivatives are the compounds represented by the general formula (I) given previously or their salts. Here, if X in the general formula (I) is a substituted phenyl group represented by the following formula (i)

[Structure 11]



(i)

(where  $R^1$  is a hydrogen atom or an alkyl group, and  $R^2$  is an alkyl group, an alkoxy group, or an OH group (excluding the OH group at the 4-position)); as the specific examples of the alkyl groups as  $R^1$  or  $R^2$ , a methyl group, an ethyl group, a propyl group, an isopropyl group, a butyl group, an isobutyl group, a tert-butyl group and so on can be mentioned. If  $R^1$  and  $R^2$  are both alkyl groups, these alkyl groups may be the same or different. Furthermore, as the specific groups of alkoxy groups as  $R^2$ , a methoxy group, an ethoxy group, a propoxy group, an isopropoxy group, a butoxy group, an isopropoxy group and so on can be mentioned.

[0009]

The previously mentioned specific examples of the alkyl groups may also be the specific examples of alkyl groups as  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  or  $R^8$  if X in the general formula (I) is a substituted phenyl group represented by the following formula (ii),

[Structure 12]



(where  $R^3$  is an alkyl group, an alkoxy group, or a dimethylamino group), the following formula (iii),

[Structure 13]



(where  $R^4$  and  $R^5$  are alkyl groups, and  $R^6$  is a hydrogen atom or an alkyl group), or the following formula (iv),

[Structure 14]



(where  $R^7$  is an alkoxy group,  $R^8$  is a hydrogen atom or an alkyl group, and  $R^9$  is a hydrogen atom or an alkoxy group). In the same manner, the previously mentioned specific examples of the alkoxy groups may also be the specific examples of the alkoxy groups as  $R^3$ ,  $R^7$  or  $R^9$  if X in the general formula (I) is a substituted phenyl group represented by the previously given formula (ii), (iii) or (iv).

[0010]

The manufacture of the novel compounds represented by the general formula (I) given previously may be carried out by, for example, condensation of 3,4-dihydroxybenzaldehyde and a substituted acetophenone having a specific substituent group at the phenyl group in the presence of an alkaline-earth metal hydroxide in an alcoholic reaction solvent or under an acidic condition.

[0011]

Any of the chalcone derivatives of the previously given general formula (I) that can be manufactured according to the previously described method or the like has at least one anti-inflammatory effect (especially the anti-inflammatory effect for the external use), an effect to inhibit the oxidation of cell membranes of mammals, a cyclooxygenase inhibiting effect and a lipoxxygenase inhibiting effect. Therefore, they are useful as feedstocks of anti-inflammatories, especially anti-inflammatories for external use. Furthermore, they are also useful as medicine feedstocks or the like of cell protecting agents, cyclooxygenase inhibitors, lipoxxygenase inhibitors, etc.

[0012]

Furthermore, the chalcone derivatives consisting of the salts (such as sodium salts or potassium salts) represented by the general formula (I) given previously also have at least one anti-inflammatory effect (especially the anti-inflammatory effect for external use), an effect for the inhibition of the oxidation of cell membranes of mammals, and the lipoxxygenase inhibiting effect, in the same manner as the chalcone derivatives represented by the general formula (I). Therefore, these salts are also useful as medicine feedstocks or the like of cell protecting agents, cyclooxygenase inhibiting agents, lipoxxygenase inhibiting effects and so on, in addition to being useful as feedstocks for anti-inflammatories, especially anti-inflammatories for external use. These salts can be manufactured by conventional methods.

[0013]

Next, the anti-inflammatories of the present invention will be explained. These drug agents contain the 3,4-dihydroxychalcone derivatives consisting of the compounds represented by the previously given general formula (I) or their salts as described previously as effective ingredients.

[0014]

The anti-inflammatories of the present invention are especially useful in the case of drugs for external use. As specific examples of agent types in the case of drugs for external use, an ointment, a solution (including a clear dissolved material, an emulsion, and a suspension; the same hereafter), a suppository, eyedrops, a paste and so on can be mentioned. However, they are not to be restricted to these.

[0015]

Furthermore, the anti-inflammatories of the present invention are also acceptable as internal drugs. As specific examples of types in this case, a tablet, a capsule, a granule, a powder, a fine granule, a pill, a troche, a syrup, a liquid and so on can be mentioned. However, they are not to be restricted to these. Furthermore, the anti-inflammatories of the present invention may also be used as an injections.

[0016]

The anti-inflammatories of the present invention can be manufactured by publicly known methods using 3,4-dihydroxychalcone derivatives consisting of the compounds represented by the previously given general formula (I) or their salts, and nontoxic vehicles, binders, lustering agent, antifoaming agent, preservatives, isotonic agents, stabilizers, dispersants, antioxidants, coloring agents, sweeteners, buffers or other additives commonly used during the agent preparation. The type of additives used during the agent preparation varies according to the agent type and the like of the drug agent desired. As the specific examples of the nontoxic additives, for example, starchy gelatin, glucose, lactose, fructose, maltose, magnesium carbonate, talc, magnesium stearate, methylcellulose, carboxymethylcellulose, gum arabic, polyethylene glycol, propylene glycol, petrolatum, carbo wax, glycerin, ethanol, syrup, sodium chloride, sodium sulfite, sodium phosphate, citric acid, polyvinylpyrrolidone, water and so on can be mentioned.

[0017]

The content of the compound (the 3,4-dihydroxychalcone derivative) of the present invention in the anti-inflammatory of the present invention varies according to its agent types, application, etc. In general, it is desirable that this is contained at a concentration of 0.01-99 wt%.

[0018]

The amount given can be varied in a wide range according to the type of the target animal, age, sex, the type of disease, the degree of seriousness of symptoms, the doctor's diagnostic results, etc. In general, it may be 0.01-100 mg/kg per day. However, depending on the degree of seriousness of the symptoms of the patient and the doctor's diagnostic results, the range of the amount given can also be changed. The amount given mentioned previously can be administered once a day or divided into several dosages. The various drug agents of the present invention can also contain other drug agents useful in treatment in addition to the compounds (3,4-dihydroxychalcone derivatives) of the present invention mentioned previously.

[0019]

#### Application examples

The application examples of the present invention will be explained in the following.

#### Application Example 1 (Manufacture of 2',5'-dimethoxy-3,4-dihydroxychalcone)

2.7 g (19.6 mmol) 3,4-dihydroxybenzaldehyde and 0.12 g (0.5 mmol) p-toluenesulfonic acid pyridine salt were suspended in 40 mL methylene chloride. While it was being stirred, 10 mL of a methylene chloride solution of 10.1 g (120 mmol) 3,4-dihydro-2H-pyran were slowly added dropwise. After 2.5 h,



0.4 g (4.8 mmol) of 3,4-dihydro-2H-pyran was added and further stirred for 1 h. After stirring, the reaction solution was washed in sequence with 0.5N HCl, 5% NaHCO<sub>3</sub>, and water. The organic layer was distilled off under a reduced pressure to obtain 5.9 g of the reaction product.

[0020]

3.1 g of the reaction product mentioned previously, 1.8 g (10.0 mmol) 2',5'-dimethoxyacetophenone, and 3.2 g (10.2 mmol) Ba(OH)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O were dissolved in 100 mL methanol, and stirred for one night. After the completion of the reaction the pH was adjusted to 6. After methanol had been distilled off, it was extracted with ethyl acetate. After extraction, it was washed with water. The organic layer was distilled off, and 6.7 g of the reaction product were obtained.

[0021]

6.7 g of this reaction product were dissolved in 100 mL methanol, 200 mg (1.1 mmol) p-toluenesulfonic acid were added, and stirred for one night. After stirring, methanol was distilled off. The residue was recrystallized with benzene acetate, and 0.6 g of the title compound (yield 20%) was obtained. The melting point, the ultraviolet ray absorption characteristics, HPLC analytical values, and NMR analytical values of the title compound obtained in this manner are shown in Table I.

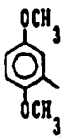
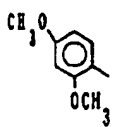
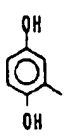
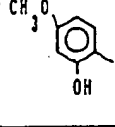
[0022]

Application Examples 2-30

The 3,4-dihydroxychalcone derivatives shown in Tables I-VIII were obtained in the same manner as in Application Example 1 except that the type of the substituted acetophenones was changed in a variety of manners. The melting points, ultraviolet ray absorption characteristics, HPLC analytical values, and NMR analytical values of the various 3,4-dihydroxychalcone derivatives are shown in Tables I-VIII.

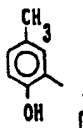
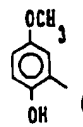
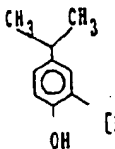
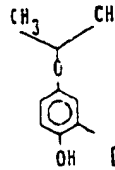
[0023]

Table I

	X	①	②	③	④	⑤
		熔点	紫外吸收特性	HPLC分析值	NMR分析值 (CDCl <sub>3</sub> + DMSO-d <sub>6</sub> ; 60℃)	
⑥ 实施例 1		158 160 (°C)	$\lambda_{max}$ 359.2 nm $\epsilon = 1.58 \times 10^4$	R. t. = 4.28 K' = 1.45	8.08 (s, 1H, aromatic-OH), 7.14 (s, 1H, aromatic-OH), 7.51 (d, 1H, J=15Hz, $\delta$ 7.1), 7.18 (d, 1H, J=16Hz, $\delta$ 7.1), 1.16 (d, 1H, J=2Hz, Ar), 1.13 (d, 1H, J=3Hz, Ar), 7.04~6.91 (m, 3H, Ar), 6.87 (d, 1H, J=3Hz, Ar), 2.84 (s, 3H, 2'-aromatic-OCH <sub>3</sub> ), 2.30 (s, 3H, 5'-aromatic-OCH <sub>3</sub> )	
⑥ 实施例 2		160 161 (°C)	$\lambda_{max}$ 361.0 nm $\epsilon = 2.31 \times 10^4$	R. t. = 4.47 K' = 1.54	8.02 (s, 1H, aromatic-OH), 7.70 (d, 1H, J=9Hz, Ar), 7.67 (d, 1H, J=9Hz, Ar), 7.56 (d, 1H, J=15Hz, $\delta$ 7.1), 7.30 (d, 1H, J=16Hz, $\delta$ 7.1), 7.17 (d, 1H, J=2Hz, Ar), 7.04~6.99 (m, 1H, Ar), 6.87 (d, 1H, J=8Hz, Ar), 6.58~6.53 (m, 1H, Ar), 6.50 (d, 1H, J=2Hz, Ar), 3.90 (s, 3H, 2'-aromatic-OCH <sub>3</sub> ), 3.87 (s, 3H, 4'-aromatic-OCH <sub>3</sub> )	
⑥ 实施例 3		204 205 (°C)	$\lambda_{max}$ 385.1 nm $\epsilon = 1.14 \times 10^4$	R. t. = 4.12 K' = 1.34	12.40 (s, 1H, 2'-aromatic-OH), 8.53 (t, 1H, aromatic-OH), 8.48 (s, 1H, 5'-aromatic-OH), 8.11 (s, 1H, aromatic-OH), 7.79 (d, 1H, J=15Hz, $\delta$ 7.1), 7.43 (d, 1H, J=15Hz, $\delta$ 7.1), 7.41 (d, 1H, J=3Hz, Ar), 7.25 (d, 1H, J=2Hz, Ar), 7.10~7.05 (m, 2H, Ar), 6.90 (d, 1H, J=2Hz, Ar), 6.85 (d, 1H, J=9Hz, Ar)	
⑥ 实施例 4		170 173 (°C)	$\lambda_{max}$ 383.9 nm $\epsilon = 1.01 \times 10^4$	R. t. = 7.74 K' = 3.42	13.60 (s, 1H, 2'-aromatic-OH), 8.27 (s, 1H, aromatic-OH), 7.83 (d, 1H, J=9Hz, Ar), 7.79 (d, 1H, J=15Hz, $\delta$ 7.1), 7.23 (d, 1H, J=2Hz, Ar), 7.11~7.05 (m, 1H, Ar), 6.90 (d, 1H, J=8Hz, Ar), 6.51~6.46 (m, 1H, Ar), 6.48 (d, 1H, J=8Hz, Ar), 2.86 (s, 3H, 4'-aromatic-OCH <sub>3</sub> )	

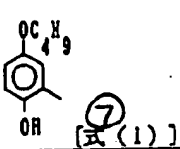
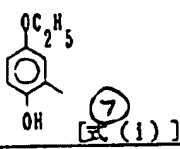
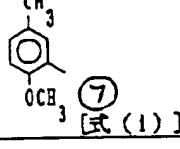
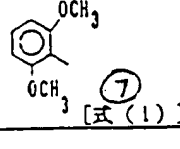
Key: 1 Melting point  
 2 Ultraviolet ray absorption characteristics  
 3 HPLC analytical values  
 4 NMR analytical values  
 5 Values  
 6 Application Example  
 7 Formula  
 8 Olefin

Table II

	X	①	②	③	④	⑤
		融点	紫外吸收特性	HPLC分析值	NMR分析值 (CDCl <sub>3</sub> + DMSO-d <sub>6</sub> ; $\delta$ 值)	
⑥ 实施例 5	 [式 (1)]	177 182.5 (°C)	$\lambda_{max}$ 386.0 nm $\epsilon = 2.1 \times 10^4$	R. t. = 10.79 K' = 4.62	12.79 (s, 1H, 2'-aromatic-OH), 8.20 (bs, 1H, aromatic-OH), 7.82 (d, 1H, J=15Hz, $\delta$ 7.69 (d, 1H, J=2Hz, Ar), 7.66 (bs, 1H, aromatic-OH), 7.48 (d, 1H, J=15Hz, $\delta$ 7.33~7.27 (m, 1H, Ar), 7.26 (d, 1H, J=2Hz, Ar), 7.14~7.09 (m, 1H, Ar), 6.92 (d, 2H, J=8Hz, Ar), 2.35 (s, 3H, 5'-aromatic-CH <sub>3</sub> )	
⑥ 实施例 6	 [式 (1)]	149 151 (°C)	$\lambda_{max}$ 387 nm $\epsilon = 2.18 \times 10^4$	R. t. = 7.91 K' = 3.12	12.56 (s, 1H, 2'-aromatic-OH), 8.22 (bs, 1H, aromatic-OH), 7.84 (d, 1H, J=15Hz, $\delta$ 7.65 (bs, 1H, aromatic-OH), 7.42 (d, 1H, J=15Hz, $\delta$ 7.36 (d, 1H, J=3Hz, Ar), 7.25 (d, 1H, J=2Hz, Ar), 7.16~7.09 (m, 2H, Ar), 6.96 (d, 1H, J=9Hz, Ar), 6.92 (d, 1H, J=8Hz, Ar), 2.85 (s, 3H, 5'-aromatic-OCH <sub>3</sub> )	
⑥ 实施例 7	 [式 (1)]	157 158 (°C)	$\lambda_{max}$ 386.8 nm $\epsilon = 1.15 \times 10^4$	R. t. = 25.27 K' = 21.71	12.83 (s, 1H, 2'-aromatic-OH), 8.20 (bs, 1H, aromatic-OH), 7.83 (d, 1H, J=15Hz, $\delta$ 7.71 (d, 1H, J=2Hz, Ar), 7.67 (bs, 1H, aromatic-OH), 7.49 (d, 1H, J=15Hz, $\delta$ 7.10~7.35 (m, 1H, Ar), 7.27 (d, 1H, J=2Hz, Ar), 7.14~7.10 (m, 1H, Ar), 6.94 (d, 1H, J=8Hz, Ar), 6.92 (d, 1H, J=8Hz, Ar), 3.01~2.81 (m, 1H, 5'-aromatic-CH), 1.29 (d, 6H, J=1Hz, -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )	
⑥ 实施例 8	 [式 (1)]	176.5 178 (°C)	$\lambda_{max}$ 388.6 nm $\epsilon = 1.16 \times 10^4$	R. t. = 15.13 K' = 7.65	12.53 (s, 1H, 2'-aromatic-OH), 8.18 (bs, 1H, aromatic-OH), 7.83 (d, 1H, J=15Hz, $\delta$ 7.66 (s, 1H, aromatic-OH), 7.41 (d, 1H, J=15Hz, $\delta$ 7.40 (d, 1H, J=3Hz, Ar), 7.25 (d, 1H, J=2Hz, Ar), 7.15~7.08 (m, 2H, Ar), 6.94 (d, 1H, J=9Hz, Ar), 6.92 (d, 1H, J=8Hz, Ar), 4.50~4.44 (m, 1H, 5'-aromatic-O-CH), 1.36 (s, 3H, -O(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 1.33 (s, 3H, -O(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )	

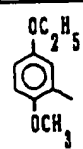
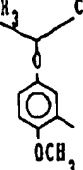
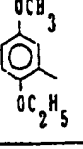
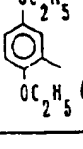
- Key: 1 Melting point  
 2 Ultraviolet ray absorption characteristics  
 3 HPLC analytical values  
 4 NMR analytical values  
 5 Values  
 6 Application Example  
 7 Formula  
 8 Olefin

Table III

	X	①	②	③	④	⑤
		融点	紫外線吸收特性	HPLC分析値	NMR分析値 (CDCl <sub>3</sub> + DMSO-d <sub>6</sub> ; δ値)	
⑥ 実施例 9		162   163 (°C)	$\lambda_{max}$ 388nm $\epsilon = 3.08 \times 10^4$	R. t. = 33.84 K' = 19.14	12.53 (s, 1H, 2'-aromatic-OH), 8.42 (bs, 1H, aromatic-OH), 8.11 (d, 1H, J=15Hz, $\delta$ 7.1), 7.83 (bs, 1H, aromatic-OH), 7.42 (d, 1H, J=16Hz, $\delta$ 7.1), 7.37 (d, 1H, J=3Hz, Ar), 7.26 (d, 1H, J=2Hz, Ar), 7.15~7.08 (m, 2H, Ar), 6.94 (d, 1H, J=9Hz, Ar), 6.92 (d, 1H, J=8Hz, Ar), 3.98 (t, 2H, J=6Hz, -O-CH <sub>2</sub> -C), 1.83~1.74 (m, 2H, C-CH <sub>2</sub> -C), 1.62~1.42 (m, 2H, C-CH <sub>2</sub> -C), 1.00 (t, 3H, J=1Hz, C-CH <sub>3</sub> )	
⑥ 実施例 10		167   169 (°C)	$\lambda_{max}$ 388.0nm $\epsilon = 2.48 \times 10^4$	R. t. = 19.0 K' = 7.09	12.54 (s, 1H, 2'-aromatic-OH), 8.43 (bs, 1H, aromatic-OH), 7.85 (bs, 1H, aromatic-OH), 7.83 (d, 1H, J=15Hz, $\delta$ 7.1), 7.42 (d, 1H, J=15Hz, $\delta$ 7.1), 7.38 (d, 1H, J=3Hz, Ar), 7.25 (d, 1H, J=2Hz, Ar), 7.15~7.08 (m, 2H, Ar), 6.94 (d, 1H, J=9Hz, Ar), 6.91 (d, 1H, J=8Hz, Ar), 4.05 (t, 2H, J=7Hz, -O-CH <sub>2</sub> -C), 1.44 (t, 3H, J=7Hz, C-CH <sub>3</sub> )	
⑥ 実施例 11		149.5   151 (°C)	$\lambda_{max}$ 360.8nm $\epsilon = 2.25 \times 10^4$	R. t. = 5.94 K' = 2.39	8.04 (s, 1H, aromatic-OH), 7.72 (s, 1H, aromatic-OH), 7.49 (d, 1H, J=16Hz, $\delta$ 7.1), 7.36 (d, 1H, J=2Hz, Ar), 7.27~7.22 (m, 1H, Ar), 7.15 (d, 1H, J=16Hz, $\delta$ 7.1), 7.15 (d, 1H, J=2Hz, Ar), 7.02~6.97 (m, 1H, Ar), 6.89 (d, 1H, J=8Hz, Ar), 6.86 (d, 1H, J=8Hz, Ar), 3.81 (s, 3H, 2'-aromatic-OCH <sub>3</sub> ), 2.32 (s, 3H, 5'-aromatic-CH <sub>3</sub> )	
⑥ 実施例 12		192   194 (°C)	$\lambda_{max}$ 350nm $\epsilon = 1.47 \times 10^4$	R. t. = 3.15 K' = 0.96	7.83 (bs, 1H, aromatic-OH), 7.76 (bs, 1H, aromatic-OH), 7.31 (t, 1H, J=8Hz, Ar), 7.18 (d, 1H, J=16Hz, $\delta$ 7.1), 7.09 (d, 1H, J=2Hz, Ar), 6.94~6.89 (m, 1H, Ar), 6.83 (d, 1H, J=8Hz, Ar), 6.76 (d, 1H, J=16Hz, $\delta$ 7.1), 6.60 (d, 2H, J=8Hz, Ar), 3.77 (s, 6H, 2',6'-aromatic-OCH <sub>3</sub> )	

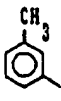



Key: 1      Melting point  
 2      Ultraviolet ray absorption characteristics  
 3      HPLC analytical values  
 4      NMR analytical values  
 5      Values  
 6      Application Example  
 7      Formula  
 8      Olefin

Table IV

	X	①	②	③	④	⑤
		融点	紫外吸收特性	HPLC分析值	NMR分析值 (CDCl <sub>3</sub> + DMSO-d <sub>6</sub> ; δ值)	
⑥ 实施例 13	 [式 (i)]	115 122 (°C)	$\lambda_{max}$ 359.3 nm $\epsilon = 1.11 \times 10^4$	R. t. = 8.43 K' = 1.602	7.99 (bs, 1H, aromatic-OH) 、 7.68 (bs, 1H, aromatic-OH) 、 7.51 (d, 1H, J=16Hz, $\delta$ 7.4) ⑤ 7.18 (d, 1H, J=16Hz, $\delta$ 7.1) ⑤ 7.16 (d, 1H, J=2Hz, Ar) 、 7.12 (d, 1H, J=3Hz, Ar) 、 7.03~6.98 (m, 2H, Ar) 、 6.91 (d, 1H, J=10Hz, Ar) 、 6.87 (d, 1H, J=8Hz, Ar) 、 4.02 (q, 2H, J=7Hz, -O-CH <sub>2</sub> -C) 、 2.84 (s, 3H, -OCH <sub>3</sub> ) 、 1.40 (t, 3H, J=7Hz, O-C-CH <sub>3</sub> )	
⑥ 实施例 14	 [式 (i)]	42 (°C)	$\lambda_{max}$ 359.5 nm $\epsilon = 1.16 \times 10^4$	R. t. = 11.08 K' = 3.71	7.56 (d, 1H, J=16Hz, $\delta$ 7.1) ⑤ 7.21 (d, 1H, J=16Hz, $\delta$ 7.1) ⑤ 7.20 (d, 1H, J=2Hz, Ar) 、 7.15 (d, 1H, J=3Hz, Ar) 、 7.01~6.99 (m, 2H, Ar) 、 6.91 (d, 1H, J=9Hz, Ar) 、 6.88 (d, 1H, J=8Hz, Ar) 、 4.53~4.40 (m, 1H, 5'-O-CH) 、 3.83 (s, 3H, 2'-OCH <sub>3</sub> ) 、 1.33 (t, 3H, 5'-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ) 、 1.30 (t, 3H, 5'-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> )	
⑥ 实施例 15	 [式 (i)]	122 125 (°C)	$\lambda_{max}$ 361.9 nm $\epsilon = 1.60 \times 10^4$	R. t. = 8.46 K' = 2.60	8.14 (bs, 1H, aromatic-OH) 、 7.88 (bs, 1H, aromatic-OH) 、 7.53 (d, 1H, J=16Hz, $\delta$ 7.4) ⑤ 7.30 (d, 1H, J=16Hz, $\delta$ 7.1) ⑤ 7.17 (d, 1H, J=3Hz, Ar) 、 7.16 (d, 1H, J=2Hz, Ar) 、 7.04~6.97 (m, 2H, Ar) 、 6.91 (d, 1H, J=9Hz, Ar) 、 6.87 (d, 1H, J=8Hz, Ar) 、 4.06 (q, 2H, J=7Hz, -O-CH <sub>2</sub> -C) 、 2.80 (s, 3H, -OCH <sub>3</sub> ) 、 1.39 (t, 3H, J=7Hz, -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> )	
⑥ 实施例 16	 [式 (i)]	153 155 (°C)	$\lambda_{max}$ 358.7 nm $\epsilon = 1.01 \times 10^4$	R. t. = 12.13 K' = 4.16	7.94 (bs, 1H, aromatic-OH) 、 7.64 (bs, 1H, aromatic-OH) 、 7.53 (d, 1H, J=16Hz, $\delta$ 7.4) ⑤ 7.29 (d, 1H, J=16Hz, $\delta$ 7.1) ⑤ 7.16 (d, 1H, J=2Hz, Ar) 、 7.16 (d, 1H, J=3Hz, Ar) 、 7.00~6.96 (m, 2H, Ar) 、 6.90 (d, 1H, J=9Hz, Ar) 、 6.87 (d, 1H, J=8Hz, Ar) 、 4.11~3.97 (m, 4H, -O-CH <sub>2</sub> -C) 、 1.43~1.35 (m, 6H, -O-C-CH <sub>3</sub> )	

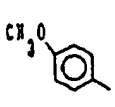
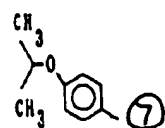
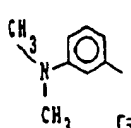
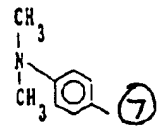
- Key: 1 Melting point  
 2 Ultraviolet ray absorption characteristics  
 3 HPLC analytical values  
 4 NMR analytical values  
 5 Values  
 6 Application Example  
 7 Formula  
 8 Olefin

Table V

	X	① 融点	② 紫外線吸収特性	③ HPLC分析値	④ NMR分析値 (CDCl <sub>3</sub> + DMSO-d <sub>6</sub> ; δ値)	⑤
⑥ 実施例 17	 ⑦ [式(ii)]	151.5 ? 164 (°C)	$\lambda_{max}$ 364.0 nm $\epsilon = 2.37 \times 10^4$	R. t. = 7.61 K' = 2.96	8.17 (bs, 1H, aromatic-OH) 、 7.80~7.77 (m, 3H, Ar および aromatic-OH) 、 7.70 (d, 1H, J=16Hz, $\Delta\delta 7.4$ ) ⑧ 7.39~7.36 (m, 2H, Ar) 、 7.34 (d, 1H, J=16Hz, $\Delta\delta 7.4$ ) ⑧ 7.22 (d, 1H, J=2Hz, Ar) 、 7.10~7.05 (m, 1H, Ar) 、 6.90 (d, 1H, J=8Hz, Ar) 、 2.44 (s, 3H, 3'-aromatic-CH <sub>3</sub> )	
⑥ 実施例 18	 ⑦ [式(ii)]	201 ? 201.5 (°C)	$\lambda_{max}$ 366 nm $\epsilon = 2.40 \times 10^4$	R. t. = 7.39 K' = 2.85	8.14 (bs, 1H, aromatic-OH) 、 7.91 (d, 2H, J=8Hz, Ar) 、 7.78 (bs, 1H, aromatic-OH) 、 7.70 (d, 1H, J=16Hz, $\Delta\delta 7.4$ ) ⑧ 7.34 (d, 1H, J=15Hz, $\Delta\delta 7.4$ ) ⑧ 7.29 (d, 2H, J=8Hz, Ar) 、 7.21 (d, 1H, J=2Hz, Ar) 、 7.09~7.04 (m, 1H, Ar) 、 6.89 (d, 1H, J=9Hz, Ar) 、 2.43 (s, 3H, 4'-aromatic-CH <sub>3</sub> )	
⑥ 実施例 19	 ⑦ [式(ii)]	146 ? 148 (°C)	$\lambda_{max}$ 357 nm $\epsilon = 2.28 \times 10^4$	R. t. = 4.24 K' = 1.21	7.93 (s, 1H, aromatic-OH) 、 7.63 (s, 1H, aromatic-OH) 、 7.58~7.53 (m, 1H, Ar) 、 7.49 (d, 1H, J=16Hz, $\Delta\delta 7.4$ ) ⑧ 7.50~7.41 (m, 1H, Ar) 、 7.15 (d, 1H, J=2Hz, Ar) 、 7.13 (d, 1H, J=16Hz, $\Delta\delta 7.4$ ) ⑧ 7.06~6.97 (m, 3H, Ar) 、 6.86 (d, 1H, J=8Hz, Ar) 、 3.88 (s, 3H, 2'-aromatic-OCH <sub>3</sub> )	
⑥ 実施例 23	 ⑦ [式(ii)]	151.5 ? 152.5 (°C)	$\lambda_{max}$ 368.7 nm $\epsilon = 2.84 \times 10^4$	R. t. = 5.52 K' = 2.14	8.03 (s, 1H, aromatic-OH) 、 7.71 (d, 1H, J=16Hz, $\Delta\delta 7.4$ ) ⑧ 7.67 (s, 1H, aromatic-OH) 、 7.60~7.51 (m, 2H, Ar) 、 7.40 (s, 1H, J=8Hz, Ar) 、 7.32 (d, 1H, J=16Hz, $\Delta\delta 7.4$ ) ⑧ 7.22 (d, 1H, J=2Hz, Ar) 、 7.14~7.05 (m, 2H, Ar) 、 6.90 (d, 1H, J=8Hz, Ar) 、 3.88 (s, 3H, 3'-aromatic-OCH <sub>3</sub> )	

- Key: 1 Melting point  
 2 Ultraviolet ray absorption characteristics  
 3 HPLC analytical values  
 4 NMR analytical values  
 5 Values  
 6 Application Example  
 7 Formula  
 8 Olefin

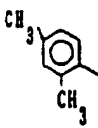
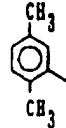
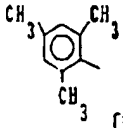
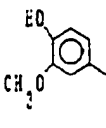
Table VI

	X	① 融点	② 紫外吸收特性	③ HPLC分析值	④ NMR分析值 (CDCl <sub>3</sub> + DMSO-d <sub>6</sub> ; δ值)
⑥ 实施例 21	 ⑦ [式 (ii)]	174   176 (°C)	$\lambda_{max}$ 364.6 nm $\epsilon = 2.12 \times 10^4$	R. t. = 5.43 K' = 1.83	8.20 (bs, 1H, aromatic-OH) 、 8.02 (d, 2H, J=9Hz, Ar) 、 7.83 (bs, 1H, aromatic-OH) 、 7.70 (d, 1H, J=15Hz, $\alpha$ -CH <sub>2</sub> ) ⑧ 7.36 (d, 1H, J=15Hz, Ar) 、 7.22 (d, 1H, J=2Hz, Ar) 、 7.09~7.05 (m, 1H, Ar) 、 6.98 (d, 2H, J=9Hz, Ar) 、 6.90 (d, 1H, J=8Hz, Ar) 、 3.89 (d, 3H, 4'-aromatic-OCH <sub>3</sub> )
⑥ 实施例 22	 ⑦ [式 (ii)]	162   164 (°C)	$\lambda_{max}$ 384 nm $\epsilon = 1.87 \times 10^4$	R. t. = 9.15 K' = 4.20	8.00 (d, 2H, J=9Hz, Ar) 、 7.97 (bs, 1H, aromatic-OH) 、 7.70 (d, 1H, J=16Hz, $\alpha$ -CH <sub>2</sub> ) ⑧ 7.63 (bs, 1H, aromatic-OH) 、 7.36 (d, 1H, J=16Hz, $\alpha$ -CH <sub>2</sub> ) ⑧ 7.22 (d, 1H, J=2Hz, Ar) 、 7.10~7.05 (m, 1H, Ar) 、 6.94 (d, 2H, J=9Hz, Ar) 、 6.89 (d, 1H, J=8Hz, Ar) 、 4.67 (q, 1H, J=6Hz, 4'-O-CH) 、 1.39 (s, 3H, 4'-O-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ) 、 1.36 (s, 3H, 4'-O-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )
⑥ 实施例 23	 ⑦ [式 (ii)]	145   149 (°C)	$\lambda_{max}$ 363 nm $\epsilon = 1.94 \times 10^4$	R. t. = 5.67 K' = 1.91	7.69 (d, 1H, J=16Hz, $\alpha$ -CH <sub>2</sub> ) ⑧ 7.36~7.32 (m, 3H, Ar) 、 7.32 (d, 1H, J=15Hz, $\alpha$ -CH <sub>2</sub> ) ⑧ 7.21 (d, 1H, J=2Hz, Ar) 、 7.07~7.04 (m, 1H, Ar) 、 6.96~6.90 (m, 1H, Ar) 、 6.89 (d, 1H, J=8Hz, Ar) 、 3.02 (s, 6H, 3'-aromatic-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )
⑥ 实施例 24	 ⑦ [式 (ii)]	211.2   212.5 (°C)	$\lambda_{max}$ 396.1 nm $\epsilon = 1.49 \times 10^4$	R. t. = 5.26 K' = 1.74	7.98 (d, 2H, J=9Hz, Ar) 、 7.68 (d, 1H, J=15Hz, $\alpha$ -CH <sub>2</sub> ) ⑧ 7.41 (d, 1H, J=15Hz, $\alpha$ -CH <sub>2</sub> ) ⑧ 7.22 (d, 1H, J=2Hz, Ar) 、 7.09~7.04 (m, 1H, Ar) 、 6.89 (d, 1H, J=8Hz, Ar) 、 6.70 (d, 2H, J=9Hz, Ar) 、 2.08 (s, 6H, 4'-aromatic-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )

- Key: 1 Melting point  
 2 Ultraviolet ray absorption characteristics  
 3 HPLC analytical values  
 4 NMR analytical values  
 5 Values  
 6 Application Example  
 7 Formula  
 8 Olefin

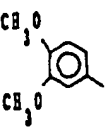
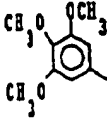


Table VII

	X	① 融 点	② 紫外線吸收特性	③ HPLC分析値	④ NMR分析値 (CDC1 <sub>3</sub> + DMSO-d <sub>6</sub> ; 6値)	⑤
実施例 25	 [式(III)]	130.9 ? 133.5 (°C)	$\lambda_{max}$ 355.0nm $\epsilon = 1.71 \times 10^4$	R. t. = 9.48 K' = 3.94	7.91 (s, 1H, aromatic-OH)、7.71 (s, 1H, aromatic-OH)、1.41~7.36 (m, 1H, Ar)、1.36 (d, 1H, J=16Hz, $\delta$ 7.1) ⑧ 7.13 (d, 1H, J=2Hz, Ar)、1.01~1.04 (m, 2H, Ar)、6.99~6.94 (m, 1H, Ar)、6.95 (d, 1H, J=16Hz, $\delta$ 7.1) ⑧ 6.86 (d, 1H, J=8Hz, Ar)、2.41 (s, 3H, 2'-aromatic-CH <sub>3</sub> )、2.37 (s, 3H, 4'-aromatic-CH <sub>3</sub> )	
実施例 26	 [式(III)]	154.5 ? 155 (°C)	$\lambda_{max}$ 360.0nm $\epsilon = 1.19 \times 10^4$	R. t. = 9.15 K' = 4.23	7.96 (s, 1H, aromatic-OH)、7.75 (s, 1H, aromatic-OH)、7.33 (d, 1H, J=16Hz, $\delta$ 7.1) ⑧ 7.23 (d, 1H, J=2Hz, Ar)、7.20~7.11 (m, 3H, Ar)、7.00~6.95 (m, 1H, Ar)、6.91 (d, 1H, J=16Hz, $\delta$ 7.1) ⑧ 6.86 (d, 1H, J=8Hz, Ar)、2.36 (s, 6H, 2', 5'-aromatic-CH <sub>3</sub> )	
実施例 27	 [式(III)]	175 ? 176 (°C)	$\lambda_{max}$ 352nm $\epsilon = 1.89 \times 10^4$	R. t. = 10.71 K' = 4.58	7.70 (bc, 1H, aromatic-OH)、7.66 (bs, 1H, aromatic-OH)、7.08 (d, 1H, J=2Hz, Ar)、1.06 (d, 1H, J=16Hz, $\delta$ 7.1) ⑧ 6.93~6.87 (m, 3H, Ar)、6.84 (d, 1H, J=8Hz, Ar)、6.75 (d, 1H, J=16Hz, $\delta$ 7.1) ⑧ 2.32 (s, 3H, 4'-aromatic-CH <sub>3</sub> )、2.17 (s, 6H, 2', 6'-aromatic-CH <sub>3</sub> )	
実施例 28	 [式(III)]	174 ? 177 (°C)	$\lambda_{max}$ 368nm $\epsilon = 2.19 \times 10^4$	R. t. = 2.88 K' = 0.48	8.24 (s, 1H, 3-aromatic-OH)、7.86 (s, 2H, 4'-aromatic-OH)、7.69 (d, 1H, J=16Hz, $\delta$ 7.1) ⑧ 7.63~7.57 (m, 1H, Ar)、7.60 (d, 1H, J=2Hz, Ar)、7.37 (d, 1H, J=15Hz, $\delta$ 7.1) ⑧ 7.22 (d, 1H, J=2Hz, Ar)、7.09~7.04 (m, 1H, Ar)、6.97 (d, 1H, J=9Hz, Ar)、6.89 (d, 1H, J=8Hz, Ar)、3.97 (s, 3H, 3'-aromatic-OCH <sub>3</sub> )	

- Key: 1      Melting point  
 2      Ultraviolet ray absorption characteristics  
 3      HPLC analytical values  
 4      NMR analytical values  
 5      Values  
 6      Application Example  
 7      Formula  
 8      Olefin

Table VIII

	X	①	②	③	④	⑤
		融 点	紫外線吸收特性	HPLC分析値	NMR分析値 (CDCl <sub>3</sub> + DMSO-d <sub>6</sub> ; δ値)	
⑥ 実施例 29	 ⑦ [式 (17)]	132 137 (°C)	$\lambda_{max}$ 367.9nm $\epsilon = 2.41 \times 10^4$	R. t. = 3.50 K' = 1.00	8.26 (bs, 1H, aromatic-OH) 、 7.82 (bs, 1H, aromatic-OH) 、 7.71 (d, 1H, J=16Hz, $\delta\delta 7.1$ ) ⑧ 7.70~7.65 (m, 1H, Ar) 、 7.61 (d, 1H, J=2Hz, Ar) 、 7.37 (d, 1H, J=16Hz, $\delta\delta 7.1$ ) ⑧ 7.22 (d, 1H, J=2Hz, Ar) 、 7.10~7.05 (m, 1H, Ar) 、 6.94 (d, 1H, J=8Hz, Ar) 、 6.90 (d, 1H, J=8Hz, Ar) 、 3.97 (s, 6H, 3', 4'-aromatic-OCH <sub>3</sub> )	
⑥ 実施例 30	 ⑦ [式 (17)]	153 154 (°C)	$\lambda_{max}$ 368.4nm $\epsilon = 1.97 \times 10^4$	R. t. = 4.23 K' = 1.40	8.22 (bs, 1H, aromatic-OH) 、 7.70 (d, 1H, J=16Hz, $\delta\delta 7.1$ ) ⑧ 7.69 (bs, 1H, aromatic-OH) 、 7.29 (d, 1H, J=16Hz, $\delta\delta 7.1$ ) ⑧ 7.27 (d, 2H, J=9Hz, Ar) 、 7.22 (d, 1H, J=2Hz, Ar) 、 7.09~7.04 (m, 1H, Ar) 、 6.89 (d, 1H, J=8Hz, Ar) 、 3.83 (d, 1H, 3', 5'-aromatic-OCH <sub>3</sub> ) 、 3.83 (s, 3H, 4'-aromatic-OCH <sub>3</sub> )	

- Key: 1 Melting point  
 2 Ultraviolet ray absorption characteristics  
 3 HPLC analytical values  
 4 NMR analytical values  
 5 Values  
 6 Application Example  
 7 Formula  
 8 Olefin

[0031]

## Toxicity tests

By using the 3,4-dihydroxychalcone derivatives of Application Examples 1, 2, 5, 8, 10, 15, 19, 20, 21, 25, 27, 28, 29 and 30 as test substances, the toxicity tests were carried out for the various test substances according to the following

method. First of all, the test substance was administered orally at a ratio of 1000 mg/kg on ICR-system male mice (3-5 mice/group) with a body weight of 30 g or so. Up to 5 h after the administration, effect on the general symptoms were observed by Irwin's multiple movement analytical method. At the same time, the observations were also conducted in the same manner at 24 h after the administration. In the control, 1% gum arabic solution was administered orally instead of the test substance. As a result, there was no variation in the general symptoms between the test group and the control group. No toxicity of the test compound was observed.

[0032]

#### Test on the anti-inflammation effect for external use

By using 3,4-dihydroxychalcone derivatives shown in Table IX as test substances, tests on the anti-inflammation effect for external use for the various test substances were carried out by the following method. First of all, acetone solutions for the various test substances were prepared. Next, the acetone solution described previously was coated on the right ears of the ICR male mice so that the amounts of the test substance were 10 µg/ear, 30 µg/ear and 100 µg/ear. 1 h after this coating, 1 mg arachidonic acid was coated on the right ear to cause the ear swelling.

[0033]

1 h after the coating of arachidonic acid, the mice were slaughtered by the cervical dislocation. The left and right ears were cut off and their weights were measured. The weight of the right ear coated with arachidonic acid was divided by the weight of the untreated left ear to calculate the swelling ratio. For the effectiveness of the test substance, the relative value of the swelling ratio of each mouse was determined with the average value of the swelling ratio of the solvent control group as 100. The decrement was expressed as a percentage (the inhibition ratio). The results are shown in Table IX.

[0034]

Table IX

	アラキドン酸耳浮腫の抑制率 (%) ①		
	10 $\mu$ g/耳	30 $\mu$ g/耳	100 $\mu$ g/耳
実施例1の化合物	— ②	77 ②	— ②
実施例2の化合物	—	56	—
実施例3の化合物	—	39	—
実施例4の化合物	—	35	—
実施例5の化合物	31	52	—
実施例6の化合物	7.6	38	43
実施例7の化合物	—	9.0	—
実施例8の化合物	—	67	—
実施例9の化合物	—	31	—
実施例10の化合物	—	43	—
実施例11の化合物	—	32	—
実施例12の化合物	—	8.0	—
実施例13の化合物	—	13	—
実施例14の化合物	—	33	—
実施例15の化合物	—	7.4	—
③ 実施例16の化合物	7.0	—	—
実施例17の化合物	—	28	38
実施例18の化合物	—	27	—
実施例19の化合物	—	42	—
実施例20の化合物	—	58	—
実施例21の化合物	45	—	—
実施例22の化合物	—	5	—
実施例23の化合物	—	19	—
実施例24の化合物	—	21	—
実施例25の化合物	—	43	—
実施例26の化合物	—	58	—
実施例27の化合物	—	47	—
実施例28の化合物	—	47	—
実施例29の化合物	—	38	—
実施例30の化合物	—	65	—

Key: 1      Arachidonic acid ear swelling inhibition ratio (%)  
      2      µg/ear  
      3      Compound of Application Example

[0035]

As shown from Table IX, the various 3,4-dihydroxychalcone derivatives exhibit an obvious inhibition effect with respect to arachidonic acid ear swelling. It is found from this fact that these 3,4-dihydroxychalcone derivatives have an anti-inflammation effect for external use.

[0036]

Test on cell protection effect

By using the 3,4-dihydroxychalcone derivatives of Application Examples 1-30 as the test substances, the inhibition test with respect to the lipid peroxidation reaction of liver microsome as the cell hindrance model via the radical reaction was carried out by the following method. From these results, the effects of the various 3,4-dihydrochalcone derivatives with respect to the oxidation of cell membranes were investigated. First of all, after the rat liver microsome had been obtained by the conventional method, it was suspended in 1.15% KCl to obtain a microsome suspension.

[0037]

Next, the previously mentioned microsome suspension with 2-mg equivalent as the protein amount was added into a tris-HCl buffer (pH 7.4) containing NADPH (final concentration 0.2 mM), ADP (final concentration 1 mM) and FeCl<sub>3</sub> (final concentration 10  $\mu$ M). 10  $\mu$ L of the dimethyl formamide (DMF) solution of the test substance were added to a total amount of 1 mL. Then it was heated at 37°C for 20 min. The test substance was added so that the final concentration was 10<sup>-5</sup>M. Afterwards, the amount of formation of the peroxidized lipid was measured by the thiobarbituric acid method. The effect of the test substance was compared with that of the control group and expressed as the inhibition ratio (%). In the control group, 10  $\mu$ L DMF were used instead of 10  $\mu$ L of a DMF solution of the test substance.

[0038]

As a result, any of the various 3,4-dihydroxychalcone derivatives inhibited the lipid peroxidation reaction by more than 60% at a concentration of 10<sup>-5</sup>M. It is found from this fact that these 3,4-dihydroxychalcone derivatives are excellent in the inhibition of oxidation of cell membranes.

[0039]

Test on the cyclooxygenase inhibition effect

A 50mM phosphoric acid buffer solution (pH 7.4) containing the sheep spermary microsome, 2mM glutathione, 0.6mM epinephrine,

and 80 $\mu$ M EDTA-2Na was heated beforehand to 37°C for 2 min. To this reaction solution <sup>14</sup>C-arachidonic acid was added and heated for 10 min. The radiation activity of prostaglandin E<sub>2</sub> formed was used as the cyclooxygenase activity. As the test substances, the various 3,4-dihydrochalcone derivatives shown in Table X were used. For cyclooxygenase inhibition effect of these test substances, the test substance was added to the phosphoric acid buffer solution mentioned previously, and the radiation activity of the prostaglandin E<sub>2</sub> was measured in the same manner mentioned previously. It was compared with that of the control group to determine the inhibition ratio. By the conventional method, the value of IC<sub>50</sub> was calculated for evaluation. The IC<sub>50</sub> of the various test substances are shown in Table X.



[0040]

Table X

	① シクロオキシゲナーゼ 阻害作用 (IC <sub>50</sub> : μM)		① シクロオキシゲナーゼ 阻害作用 (IC <sub>50</sub> : μM)
実施例1の 化合物	17.1	実施例15の 化合物	24.4
実施例2の 化合物	156.4	実施例17の 化合物	71.0
実施例3の 化合物	169.4	実施例18の 化合物	210.2
実施例4の 化合物	64.8	実施例19の 化合物	35.3
実施例5の 化合物	121.4	実施例20の 化合物	15.1
実施例6の 化合物	41.3	実施例21の 化合物	487.7
② 実施例7の 化合物	37.3	実施例23の 化合物	40.6
実施例10の 化合物	128.9	実施例24の 化合物	807.6
実施例11の 化合物	29.7	実施例25の 化合物	40.5
実施例13の 化合物	26.0	実施例26の 化合物	43.7
実施例14の 化合物	59.9	実施例27の 化合物	275.0
実施例15の 化合物	3.2	実施例29の 化合物	828.6

Key: 1 Cyclooxygenase inhibition effect (IC<sub>50</sub>: μM) 2  
Compound of Application Example

[0041]

It is seen from Table X that the  $IC_{50}$  values of the various 3,4-dihydroxychalcone derivatives are small. It is found from this fact that these 3,4-dihydroxychalcone derivatives have an excellent cyclooxygenase inhibiting effect.

[0042]

#### Test on the 5-lipoxygenase inhibiting effect

RBL-1 cell homogenate was suspended in a 50mM phosphoric acid buffer solution (pH 7.4) containing 2mM  $CaCl_2$ , 0.25M white sugar, 1mM EDTA-2Na, and glutathione. This was heated to 37°C. Arachidonic acid was added to this reaction solution. The amount of 5-HETE (5-hydroxyeicosatetraenoic acid) formed was measured with high-performance liquid chromatography. As the test substances, the various 3,4-dihydroxychalcone derivatives shown in Table I were used. For the 5-lipoxygenase inhibiting effects of these test substances, the test substance was added to the phosphoric acid buffer solution mentioned previously, and the amount of 5-HETE was measured in the same manner as that described previously. This was compared with that of the control group to determine the inhibition ratio. By the conventional method, the value of  $IC_{50}$  was calculated for evaluation. The  $IC_{50}$  of the various test substances is shown in Table XI.

[0043]

Table XI

	① 5-リポキシゲナーゼ 阻害作用 ( $IC_{50}$ : $\mu M$ )		① 5-リポキシゲナーゼ 阻害作用 ( $IC_{50}$ : $\mu M$ )
② 実施例1の 化合物	0.0078	実施例19の 化合物	0.027
実施例2の 化合物	0.010	② 実施例29の 化合物	0.018
実施例3の 化合物	0.064	実施例30の 化合物	0.016
実施例18の 化合物	0.076		

Key: 1 5-Lipoxygenase inhibiting effect ( $IC_{50}$ :  $\mu M$ ) 2  
Compound of Application Example

[0044]

As shown from Table XI, the  $IC_{50}$  values of the various 3,4-dihydroxychalcone derivatives are small. It is seen from this fact that these 3,4-dihydroxychalcone derivatives have an excellent lipoxygenase inhibiting effect.

[0045]

Prepared Agent Example 1

(Manufacture of an ointment)

A hydrophilic ointment of the Japan Pharmacopoeia was used as a base agent. A small amount of this base agent and 1 g of the 2',5'-dimethoxy-3,4-dihydroxychalcone obtained in the same manner as in Application Example 1 were thoroughly kneaded to complete homogeneity. 100 g of the ointment were obtained. Furthermore, ointments were also obtained in the same manner for the various 3,4-dihydroxychalcone derivatives obtained in the same manner for Application Examples 2, 8, 10, 15 and 30.

[0046]

Prepared Agent Example 2

(Manufacture of an ointment)

100 g of an ointment were obtained in the same manner as in Prepared Agent Example 1 except that a water-absorbing ointment of the Japan Pharmacopoeia was used as a base agent. The ointments were also obtained in the same manner for the various 3,4-dihydroxychalcone derivatives obtained in the same manner for Application Examples 2, 8, 10, 15 and 30.

[0048]

Prepared Agent Example 4

(Manufacture of an injection agent)

3,4-Dihydroxychalcone derivative of

Application Example 1

10

mgSodium Chloride

90 mg5%

Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> distilled water for injection

Appropriate amount

Distilled water

Appropriateamount

10

mL

Function

The recipe amount of the 3,4-dihydroxychalcone derivative of Application Example 1 was dissolved in 5% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> distilled water for injection. Furthermore, the recipe amount of sodium chloride was dissolved. Then, distilled water for injection was added to bring the total amount to 10 mL. The solution obtained was filled in an ampule. After nitrogen gas replacement, it was enclosed by fusion to obtain an injection agent. Injection agents were also obtained in the same manner for the various 3,4-dihydroxychalcone derivatives obtained in the same manner for Application Examples 2, 8, 10, 15 and 30.

[0047]

Prepared Agent Example 3

(Manufacture of a tablet)

3,4-Dihydroxychalcone derivative of

Application Example 1

gLactose

50

10 gCorn

starch

30

gCrystalline cellulose

8

gHydroxypropylcellulose

1

gMagnesium stearate

1 g

100 g

## Function

The 3,4-dihydroxychalcone derivative of Application Example 1, lactose, corn starch and crystalline cellulose were mixed using only the amounts mentioned previously. To this, hydroxypropylcellulose was dissolved in 30 mL water, added, and thoroughly kneaded. This kneaded material was pelletized into a granular shape by passing through a 20-mesh screen. After drying, magnesium stearate was mixed in the granules obtained. It was tableted to 100 mg/tablet to obtain tablets. Tableting was carried out in the same manner for the various 3,4-dihydroxychalcone derivatives obtained in the same manner for Application Examples 2, 8, 10, 15, and 30.

[0049]

Effect of the invention

As explained previously, the novel 3,4-dihydrochalcone derivatives of the present invention and the drug agents containing these as effective ingredients have at least one anti-inflammation effect, an effect for the inhibition of oxidation of cell membranes of mammals, a cyclooxygenase inhibiting effect, and lipoxgynase inhibiting effect. Therefore, by the implementation of the present invention, a new anti-inflammatory can be provided.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**